

**Université de Sherbrooke**

**Obésité, facteurs de risque et complications cardiométaboliques chez les  
personnes âgées de 50 ans et plus: Mieux comprendre pour mieux intervenir**

**Par  
AHMED GHACHEM**

**Doctorat en gérontologie**

Thèse présentée

À la Faculté des études supérieures de l'Université de Sherbrooke dans le cadre du  
programme de doctorat en gérontologie pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor  
(Ph.D)

**Sherbrooke, Avril 2018  
© Ahmed Ghachem, 2018**

**Université de Sherbrooke**

**Obésité, facteurs de risque et complications cardiométaboliques : Mieux comprendre  
pour mieux intervenir**

**Par  
AHMED GHACHEM**

**Cette thèse a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :**

**Martin Brochu, Ph.D., Directeur de recherche**

**Isabelle J. Dionne, Ph.D., Codirectrice de recherche**

**Eléonor Riesco, Ph.D., évaluatrice interne (FASAP)**

**Benoite cossette, Ph.D., évaluateur interne (FMSS)**

**Marie-Hélène Roy-Gagnon, Ph.D., évaluatrice externe (UOttawa)**

**Doctorat en Gériologie**

**Centre de recherche sur le vieillissement (CSSS-IUGS)**

**Centre Universitaire de Formation en Gériologie**

## REMERCIEMENTS

Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans le support de mes deux directeurs de recherche Martin Brochu et Isabelle Dionne.

Martin Brochu, je tiens à te remercier énormément d'avoir cru en moi (j'espère pouvoir dire aujourd'hui, en fin j'ai pu honorer mon engagement!). Ton sens de l'humour, tes exemples qui faisaient l'analogie entre le monde du football (soccer) et le monde de la recherche scientifique, ta disponibilité ainsi que tout le temps que tu m'avais accordé pour lire et corriger mes travaux, font de toi un directeur de recherche atypique, et hors-norme. Merci d'avoir su comment me diriger et me motiver tout au long de ces années pour finir cette thèse.

Isabelle Dionne, laisse-moi tout d'abord t'exprimer ma reconnaissance, te manifester ma gratitude pour le partage de tes connaissances multiples, ta disponibilité et ton grand dévouement. Tu m'as aidé à me surpasser. Tu m'as donné l'envie de progresser, de développer mes compétences, mais surtout le désir de poursuivre la recherche. Je tiens à te remercier également pour la confiance que tu m'as accordée. Tout simplement, tu as fait de mon passage au CDRV une expérience unique.

Je ne peux passer sous silence la formidable équipe de recherche de notre laboratoire. Je tiens à remercier tous et toutes les étudiant(e)s avec qui j'ai pu travailler tout au long de mon cheminement. Je tiens à remercier spécialement Adeline, Alexis, Jean-Christophe et Jasmine. Vous avez tous contribué de près ou de loin à cette thèse et au développement de mes connaissances.

Éléonore Riesco, l'énergie que tu as et ta capacité de travail m'inspire. Je tiens à te remercier sincèrement pour tes conseils. Tu as su toujours m'aider à trouver des réponses à mes questions et à concrétiser et développer mes idées. Ta contribution à ma réussite est très significative ( $p < 0.001$ ).

Je tiens également à remercier les membres du jury d'avoir accepté d'investir du temps et de l'énergie pour juger mon travail. Sachez que je suis très reconnaissant pour le temps que vous m'avez consacré et pour vos précieux conseils.

Mes parents, étant les meilleurs parents que l'on puisse avoir et des modèles de réussite, merci pour tout. Sans vous, je ne serais jamais allé aussi loin dans mon cheminement académique. Vous étiez toujours présents pour m'encourager, me conseiller et m'aider à surmonter les défis. Maman, je te remercie de m'avoir enseigné l'importance de rester à l'école et qu'il n'y a pas que le football qui compte. Je tiens à te dire que ce que je vis aujourd'hui est en grande partie grâce à toi. Je tiens à remercier également ma fiancée, ma future épouse, Dorothée Goulet. Tu m'as apporté un certain équilibre dans ma vie. Un équilibre dont j'en avais besoin pour bien performer.

Finalement, je tiens à remercier la grande famille et l'équipe de football du vert et or de l'université de Sherbrooke de m'avoir donné l'occasion de vivre une expérience unique qui m'a permis de grandir et de m'épanouir dans ma vie sportive et académique.

À Lilia Dhifi-Ghachem ET Anouar Ghachem,

## RÉSUMÉ

Le vieillissement est un phénomène inévitable provoquant plusieurs changements biologiques, physiques, psychologiques et sociologiques pouvant engendrer des effets potentiellement néfastes pour la santé générale de l'individu. Parmi ces changements, une accumulation excessive de tissus adipeux est souvent observée, laquelle est un facteur de risque de plusieurs problèmes de santé, susceptibles de causer une mort prématurée. Ainsi, la prise en charge adéquate de l'obésité est une priorité de santé publique. Plusieurs stratégies ont été proposées pour la gestion du poids corporel. Toutefois, la complexité et la nature hétérogène de l'obésité rend le choix d'une stratégie adéquate un défi considérable pour les cliniciens. Ainsi, l'objectif principal de la présente thèse est de mieux caractériser l'état de santé de l'individu obèse ayant des complications cardiométaboliques (syndrome métabolique ou pré-diabétique), en identifiant les principaux facteurs de risque qui lui sont associés, afin de pouvoir mettre en place une stratégie d'intervention personnalisée plus efficace qui répond aux besoins spécifiques de chaque individu.

Plus particulièrement, dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux effets de la perte de poids induite par la restriction calorique sur la composition corporelle et le profil cardiométabolique de femmes ménopausées et obèses avec ou sans le syndrome métabolique. L'étude avait comme objectif principal d'investiguer les réponses des deux phénotypes différents (sans ou avec le syndrome métabolique) de femmes ménopausées et obèses suite à une même intervention de perte de poids. Notre hypothèse était que le phénotype d'obésité aurait un impact sur les réponses des individus suite à une même intervention. Nos résultats ont démontré que les deux sous-groupes avaient des réponses similaires suite à l'intervention. Toutefois, au sein du même sous-groupe, d'un individu à un autre, les réponses métaboliques étaient différentes. En effet, suite à une amélioration significative de la composition corporelle, certaines femmes avaient amélioré leur profil métabolique, alors que d'autres ne présentaient aucun changement ou avaient même

détérioré leur profil métabolique. En outre, nos observations ont démontré qu'en moyenne, le phénotype des femmes ménopausées et obèses pourrait ne pas avoir d'impact sur l'amélioration de la composition corporelle et la santé cardiométabolique suite à une intervention de perte de poids induite par la restriction calorique, alors que sur le plan individuel des réponses variables ont été observées. Dans l'ensemble, les résultats de cette étude confirment la nature hétérogène de l'obésité et suggèrent qu'au-delà de l'hétérogénéité métabolique, plusieurs autres caractéristiques devraient être considérées pour identifier des sous-groupes homogènes afin de minimiser les variations interindividuelles dans les réponses suite aux interventions de perte de poids. Finalement, ces résultats viennent appuyer l'idée générale qu'on ne peut pas préconiser la même stratégie d'intervention pour tout le monde, et qu'il faut tenir compte des caractéristiques initiales et des besoins spécifiques des individus pour mettre en place des stratégies d'intervention plus personnalisées.

Avec le même objectif de mieux comprendre pour mieux intervenir, nous avons proposé deux études d'ordre épidémiologique utilisant une approche multi-informationnelle centrée sur l'individu. La première étude (étude 2) est d'ordre épidémiologique de type descriptif. L'objectif principal était d'investiguer l'hétérogénéité de l'obésité au sein d'une population âgée en utilisant une approche d'analyse de classification automatisée. L'utilisation de cette approche avait pour but de classer objectivement les individus obèses et âgés dans des sous-groupes homogènes présentant des caractéristiques et des besoins similaires (physiques, physiologiques, psychologiques, nutritionnels et sociologiques). Nous avons également étudié les trajectoires des sous-groupes d'individus obèses identifiés sur une période de 3 ans afin de suivre leur évolution. Nos résultats ont démontré, dans un premier temps, que différents cofacteurs associés à l'obésité pouvaient être combinés afin de former différents phénotypes d'individus obèses. En effet, des différences dans la santé générale (GH), psychologique (PH) et au niveau de la capacité physique (PC) ont permis de distinguer 3 sous-groupes d'individus obèses, soit les obèses en santé (ou GH+, PH+ et PC+); les obèses

avec faible capacité physique (ou GH+/-, PH+/-et PC -) et les obèses en mauvaise santé (ou GH-, PH- et PC-)]. Dans un deuxième temps, nos analyses longitudinales ont démontré que les phénotypes identifiés au début de l'étude étaient les mêmes qui émergeaient à la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>e</sup>, et 3<sup>e</sup> année de suivi. Ces observations suggèrent que malgré la nature hétérogène de l'obésité, il existe probablement des patrons répétitifs (des phénomènes répétitifs sous-jacents au développement de l'obésité). Les résultats des analyses longitudinales ont également démontré que certains individus obèses ont changé de profil d'un temps de mesure à un autre. Toutefois, certains axes de transition étaient plus favorables que d'autres selon le sexe. Nos sous-analyses ont démontré que des changements dans le niveau d'activité physique, la participation sociale et la qualité de vie reliée à la santé physique sont associés à la détérioration ou l'amélioration du profil de santé des hommes obèses et âgés au fil du temps. Chez les femmes obèses et âgées, l'amélioration ou la détérioration du profil de santé au fil du temps étaient associées à des multitudes de changements, soit des changements de la capacité physique, du niveau d'activité physique, de l'état de dépression, de la qualité de vie associée à la santé physique et mentale ainsi que de l'autonomie fonctionnelle. Ces facteurs pourraient être ciblés par les cliniciens et les professionnels de santé pour adapter les programmes d'intervention afin de prévenir la détérioration du profil de santé des individus obèses et âgés à moyen et à long terme.

La troisième étude avait une visée épidémiologique de type étiologique. Dans cette étude, notre objectif était premièrement, de bien caractériser le profil d'individu en surplus de poids et obèse ayant des complications métaboliques, soit une glycémie à jeun altérée (*impaired fasting glucose* : IFG), une intolérance au glucose (*impaired glucose tolerance* : IGT) ou bien les deux conditions (IFG-IGT) en utilisant plusieurs variables en lien avec la santé métabolique, la composition corporelle, la qualité nutritionnelle et les habitudes de vie. Deuxièmement, à l'aide d'une méthode de prédiction paramétrique, notre objectif était d'identifier les facteurs de risque spécifiques associés à chaque condition. Les résultats de cette étude ont démontré que les individus IFG et IGT présentaient des caractéristiques

physiques et physiologiques ainsi que des facteurs de risques modifiables différents. De plus, les individus ayant les deux conditions avaient plus de facteurs de risque comparativement à chacune des deux conditions seules. Ces résultats indiquent qu'il existe une hétérogénéité au sein de la population pré-diabétique et que les interventions cliniques visant à traiter les individus atteints d'IFG, d'IGT ou d'IFG-IGT devraient être plus spécifiques pour être plus efficaces. Les facteurs de risque identifiés dans la présente étude devraient être ciblés par les professionnels de santé afin de prendre en charge les altérations de l'homéostasie de glucose et stopper la progression vers le diabète de type 2.

En guise de conclusion, les résultats de nos travaux ont démontré que l'hétérogénéité de l'obésité au sein de certaines populations (pré-diabétiques, avec ou sans le syndrome métabolique) est très importante. Nos résultats ont également démontré que l'identification des profils d'individus obèses en utilisant seulement l'IMC ainsi que les caractéristiques métaboliques ne permet pas de réduire l'hétérogénéité ni d'améliorer la personnalisation des programmes de perte de poids. En effet, nous avons pu démontrer qu'au-delà des caractéristiques métaboliques, les individus issus d'une même sous-population pourraient avoir des caractéristiques physiques et psychologiques différentes qui devraient être considérées pour mieux définir leurs besoins. Ainsi, sur le plan clinique, nos résultats suggèrent que les programmes d'intervention visant la prise en charge de l'obésité et ses complications cardiométaboliques devraient tenir compte des caractéristiques physiques, physiologiques et psychologiques de l'individu en visant les facteurs de risque spécifiques associés à son état de santé. Finalement, cette thèse a proposé des approches méthodologiques qui pourraient aider à mieux prendre en charge l'hétérogénéité observée au sein de la population obèse ayant des complications cardiométaboliques. Ceci pourrait être une première étape vers la personnalisation des stratégies d'intervention. D'autres études sont nécessaires pour confirmer nos résultats.



## ABSTRACT

Aging is an inevitable phenomenon causing several biological, physical, psychological and sociological changes that can lead to deterioration of general health profile. Among these changes, excessive accumulation of adipose tissue is often observed, which is a risk factor for many health problems that can lead to premature death. Several strategies have been proposed for body weight management. However, the complex and heterogeneous nature of obesity makes choosing an appropriate strategy a significant challenge for health clinicians. Thus, the main objective of this thesis is to understand objectively the heterogeneity of obesity in different sub-populations of elderly with obesity and cardiometabolic complications (metabolic syndrome or pre-diabetes).

More specifically, the first study aimed to compare the effects of caloric restriction induced-weight loss program on body composition and the metabolic profile of postmenopausal women with different obesity phenotypes (without or with metabolic syndrome). Our results demonstrated that, on average, the obesity phenotype did not have an impact on improvements in body composition and cardiometabolic profile after caloric restriction weight loss intervention. However, at the individual level, improved body composition resulted in different metabolic responses. For some individuals, significant weight loss was accompanied by positive changes in the cardiometabolic profile, while for others, changes were negative. Taken together, the results of this study confirm the heterogeneous nature of obesity and suggest that beyond metabolic heterogeneity, several other characteristics should be considered in order to minimize inter-individual variations in response to weight loss interventions.

In order to do this, we proposed two epidemiological studies using a multi-informational approach. The first study (study 2) which had a descriptive character, aimed to investigate the heterogeneity of obesity in an elderly population, using a cluster analysis approach. The use of this approach allowed us to classify objectively older obese individuals into

homogeneous subgroups representing similar characteristics related to physical, physiological, psychological, nutritional and sociological aspects. We also investigated the trajectories of identified subgroups over 3 years, first, to assess stability and change of obese subgroups and second, to determine key factors that might explain the transition between subgroups. Our results showed that based on variability in general health (GH), psychological health (PH) and physical capacity (PC), three distinct profiles emerged [Cluster\_1: healthy obese (or GH+, PH+ and PC+); Cluster\_2: obese with low physical capacity (or GH+/-, PH+/- and PC -); Cluster\_3: unhealthy obese (or GH-, PH- and PC-)]. The same clusters identified at the beginning of the study emerged at the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> year of follow-up. These observations suggest that the three clusters were stable over time. Our trajectory analyses showed that after 3 years of follow-up, some individuals did not change their health profiles, while others improved or deteriorated their health profiles. For men, changes in the health profile were associated with changes in physical activity level, social participation and physical health-related quality of life. On the other hand, changes in physical capacities, physical activity level, depression state, physical and mental health-related quality of life and functional autonomy were involved in the change of health profile in women. These factors should be targeted by clinicians to adapt intervention programs aimed at preventing older people's health in the mean and long term.

The second study (study 3) which had an etiological character was aimed, first, to better characterize the profiles of obese individuals having metabolic complications [impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT)] using several variables related to metabolic health, body composition, nutritional quality and lifestyle. Second, using a parametric prediction method, our objective was to identify modifiable risk factors specific to each condition. Our results demonstrated that individuals with IFG, IGT, or both conditions had different physical and physiological characteristics. Our results also showed that the risk factors were different from one condition to another. Overall, our results demonstrate that there is heterogeneity within the obese pre-diabetic population that should

be considered by health clinicians. From a clinical point of view, these results indicate that to be more effective, clinical interventions to treat individuals with IFG, IGT or IFG-IGT should target these risk factors.

To conclude, based on the results of our studies, defining obesity phenotypes using BMI and metabolic characteristics does not allow to reduce heterogeneity or adequately personalize weight loss intervention. Clinically, our results suggest that to treat obesity and its cardiometabolic disorders, intervention programs should consider physiological, physical and psychological characteristics of the obese individual. In addition, targeting specific risk factors implicated in the health profile deterioration of obese individuals could support clinicians adapting intervention to meet older individuals' needs. Finally, this thesis proposed methodological approach to reduce heterogeneity observed among obese population having cardiometabolic complications. This is a first step towards personalization of intervention strategies. Other studies are needed to confirm our results.

## TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1- Contexte théorique .....	17
<b>1.1. Le vieillissement .....</b>	<b>18</b>
1.1.1 <i>Définition</i> .....	18
1.1.2 <i>La ménopause : un tournant dans la vie de la femme</i> .....	20
1.1.3 <i>Ménopause, composition corporelle et santé cardiometabolique</i> .....	21
<b>1.2 Obésité.....</b>	<b>27</b>
1.2.1 <i>Définition, prévalence et impact économique</i> .....	27
1.2.2 <i>Différents indices d'obésité</i> .....	28
1.2.2.1 <i>Indice de masse corporelle</i> .....	28
1.2.2.2 <i>Circonférence de la taille</i> .....	30
1.2.2.3 <i>Combinaison de l'indice de masse corporelle et de la circonférence de la taille</i> ....	32
1.2.3 <i>Étiologie de l'obésité</i> .....	35
1.2.3.1 <i>Contributeurs potentiels au développement de l'obésité</i> .....	36
1.2.3.2 <i>Habitudes alimentaires</i> .....	37
1.2.3.3 <i>Niveau d'activité physique</i> .....	39
1.2.3.4 <i>Autres facteurs</i> .....	42
<b>1.3 Obésité et facteurs de risque cardiometabolique .....</b>	<b>43</b>
1.3.1 <i>Obésité abdominale</i> .....	44
1.3.2 <i>Résistance à l'insuline</i> .....	45
1.3.2.1 <i>Définition de la résistance à l'insuline</i> .....	55
1.3.3 <i>Prédiabète</i> .....	55
1.3.4 <i>Dyslipidémie athérogène</i> .....	59
1.3.5 <i>Pression artérielle élevée</i> .....	62
<b>1.4 L'obésité et ses complications cardiometaboliques .....</b>	<b>62</b>
1.4.1 <i>Syndrome métabolique</i> .....	63
1.4.2 <i>Diabète de type 2</i> .....	66
1.4.3 <i>Maladies cardiovasculaires</i> .....	67
<b>1.5 Obésité et complications cardiometaboliques : Stratégies de prise en charge.....</b>	<b>69</b>
1.5.1 <i>Activité physique</i> .....	70
1.5.2 <i>Interventions nutritionnelles</i> .....	73
1.5.2.1 <i>Effet sur la perte de poids et la masse grasse</i> .....	73
1.5.2.2 <i>Effet sur le profil de santé</i> .....	75
<b>1.6 L'obésité : une condition hétérogène.....</b>	<b>76</b>
2.1.1 <i>Hétérogénéité anthropométrique</i> .....	77
2.1.2 <i>Hétérogénéité métabolique de l'obésité</i> .....	78
2.1.3 <i>Hétérogénéité dans les réponses métaboliques suite à une perte de poids</i> .....	85
<b>2.2 Problématique et objectifs de la thèse .....</b>	<b>87</b>

2.2.1	<b>Objectifs</b> .....	89
2.2.1.1	<b>Étude 1</b> .....	89
2.2.1.2	<b>Étude 2</b> .....	89
2.2.1.3	<b>Étude 3</b> .....	90
<b>CHAPITRE 2- Résultats</b> .....		91
2.1	<b>ARTICLE 1: Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. A MONET Study</b> .....	91
2.3	<b>ARTICLE 2: Profiling obesity phenotypes and trajectory over 3 years among elderly: the Quebec Nutrition and Successful Aging (NuAge) study. A cluster analysis</b> .....	120
2.2	<b>ARTICLE 3: Risk factors of impaired glucose homeostasis state in adults 50 years of age and older: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007-2008.</b> .....	155
<b>CHAPITRE 3- DISCUSION GENERALE</b> .....		180
3.1.	<b>Principaux résultats</b> .....	180
3.2.	<b>Limites et force des études</b> .....	194
3.3.	<b>Aspects novateurs et retombées de la thèse</b> .....	196
3.4.	<b>Perspectives d'avenir</b> .....	197
	<b>Conclusion générale</b> .....	199
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		201

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Taux de mortalité en fonction de l'âge aux Etats-Unis (2002-2003) .....	19
Figure 2. Prévalence de certaines maladies chroniques en fonction de l'âge aux États-Unis (2002-2003).....	19
Figure 3. Prévalence des maladies chroniques majeures et des conditions à risque chez les Canadiens, selon le groupe d'âge, Canada (2011/2012).....	20
Figure 4. Ménopause, composition corporelle et profil cardiométabolique .....	22
Figure 5. Multiples facteurs à l'origine de la sarcopénie .....	25
Figure 6. Conséquences de la sarcopénie.....	26
Figure 7. Contributeurs potentiels au développement de l'obésité .....	36
Figure 8. Interaction entre le niveau d'activité physique, l'alimentation et le risque de développer l'obésité .....	42
Figure 9. Facteurs de risque cardiométabolique associés au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires.....	44
Figure 10. Les adipokines impliqués dans l'homéostasie du glucose.....	49
Figure 11. Actions de l'insuline au niveau des tissus cibles .....	50
Figure 12. Le modèle multi-hormonal impliqué dans l'homéostasie du glucose (postprandial, individu non-diabétique).....	52
Figure 13. Actions des hormones gastro-intestinales sur les tissus clés du contrôle de l'homéostasie du glucose.....	53
Figure 14. Variation des concentrations plasmatique de glucose et les réponses insulinémiques au cours d'un OGTT effectué chez des individus avec IFG (Altération de la glycémie à jeun), IGT (Intolérance au glucose), NGT (Tolérance au glucose normale), ou IFG / IGT .....	57
Figure 15. Variations du profil lipidique dans chez les individus.....	60
Figure 16. Problèmes de santé associés à l'obésité.....	63
Figure 17. Interaction entre les facteurs de risque associés au développement de l'obésité.....	67
Figure 18. Stratégies d'intervention visant la perte de poids et l'amélioration du profil de santé .....	69
Figure 19. Évolution des recommandations en matière d'activité physique pour prévenir le gain de poids corporel et le maintien d'une bonne santé .....	72
Figure 20. Différents phénotypes d'obèses.....	77

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle chez les adultes de 18 ans et plus.....	29
Tableau 2. Classe de la circonférence de la taille chez les Canadiens âgés de 18 ans et plus .....	31
Tableau 3. Seuils de circonférence de la taille et risque pour la santé chez les américains âgés de 20 ans et plus.....	31
Tableau 4. Seuils de circonférence de la taille en fonction de l'indice de masse corporelle chez les adultes de 18 à 65 ans.....	33
Tableau 5. Seuils de la circonférence de taille pour chaque catégorie d'indice de masse corporelle afin d'évaluer les risques pour la santé.....	34
Tableau 6. Critères diagnostique de glycémie à jeun anormale et d'intolérance au glucose .....	56
Tableau 7. Définition du syndrome métabolique selon les différents organismes de santé.....	65

## LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AVC	Accident vasculaire cérébral
AP	Activité physique
ApoB	Apolipoprotéine B
ATP III	Adult Treatment Panel III
AACE	American association of clinical endocrinologists
ACSM	American college of sports medicine
ADA	American diabetes association
BP	Blood pressure
BMI	Body mass index
CT-scan	Tomodensitométrie
CT	Circonférence de la taille
CRP	Protéine C-réactive
CCK	Cholécystokinine
CDC	Centers for disease control and prevention
CDA	Canadian diabetes association
CSEP	Canadian society for exercise physiology
DXA	Absorption biphotonique à rayons X
DETQ	Dépense énergétique totale quotidienne
DEAP	Dépense énergétique liée à l'activité physique
EGIR	European group for the study of insulin resistance
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
HDL-chol	Lipoprotéines de haute densité transporteur de cholestérol
HbA1C	Hémoglobine glyquée
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IMC	Indice de masse corporelle
kcal	Kilocalorie
kg	Kilogramme
LDL-chol	Lipoprotéines de faible densité transporteur de cholestérol
m <sup>2</sup>	Mètre carré
MG	Masse grasse
MGV	Masse grasse viscérale
MR	Métabolisme de repos
MetS	Metabolic syndrome
NHANES	National health and nutrition examination survey
NO	Oxyde nitrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale alpha
TGs	Triglycérides
VLDL	Lipoprotéines de très basse densité
WHO	World health organisation



## CHAPITRE 1- Contexte théorique

Le vieillissement est un phénomène inévitable provoquant plusieurs changements biologiques, psychologiques et sociologiques qui peuvent interagir et engendrer des effets potentiellement néfastes. Il s'accompagne généralement d'une accumulation importante de tissus adipeux, laquelle peut mener à un état d'obésité et engendrer des problèmes de santé sur les plans physique, physiologique et psychologique susceptibles de causer une mort prématurée (OMS, 2011). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'obésité est un problème de santé mondialement répandu dont la prévalence ne cesse d'augmenter tant chez les hommes que chez les femmes, dans tous les groupes d'âge et pour toutes les appartenances ethniques (OMS, 2011).

L'interaction entre une prédisposition génétique et un environnement obésogène, qui implique un déséquilibre énergétique positif entre les apports alimentaires et les dépenses énergétiques, joue un rôle important dans la susceptibilité à devenir obèse (Speakman, 2004). Il semble toutefois que l'obésité soit une condition beaucoup plus complexe et hétérogène que le simple résultat d'une interaction entre la génétique et l'environnement. En effet, plusieurs autres facteurs potentiels ont été identifiés, y compris les facteurs nutritionnels, socio-économiques et psychologiques (Obesity society, 2015).

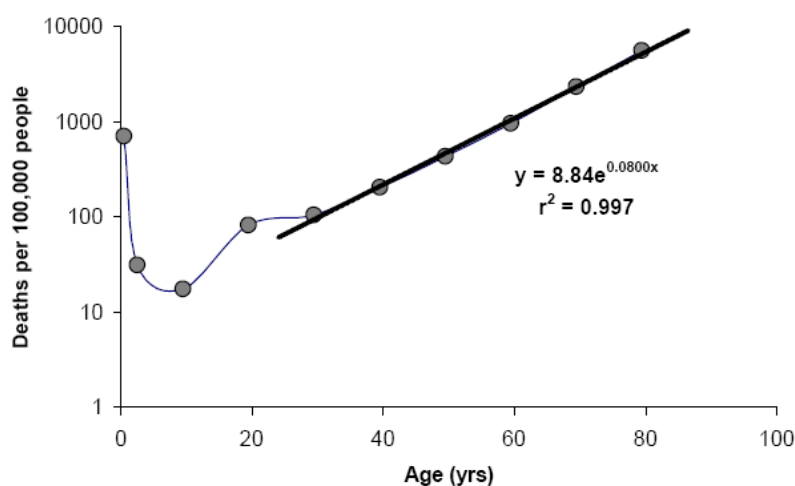
Depuis des décennies, l'obésité est connue comme un facteur de risque indépendant et prédisposant aux autres facteurs de risque (résistance à l'insuline, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypertension) impliqués dans le développement de diverses complications cardiométaboliques (pré-diabète, syndrome métabolique), lesquelles augmentent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires, et de mort prématurée (Diaz-Meleán et al., 2013b). Ces conséquences délétères diminuent non seulement la qualité de vie et l'autonomie de la personne, mais elles engendrent aussi un fardeau sur le système socio-économique (Withrow et al., 2011). La prise en charge de l'obésité est donc une priorité de santé publique. Toutefois, la multitude de facteurs impliqués dans l'étiologie de l'obésité, donc son caractère hétérogène, ainsi que la variabilité

interindividuelle dans les réponses métaboliques observées suite à des programmes d'intervention visant la perte de poids au sein de la population obèse rendent la gestion de l'obésité un véritable défi qui nécessite la collaboration de plusieurs professionnels de santé. Pour y arriver, une meilleure compréhension de la pathophysiologie des complications cardiométaboliques associées à l'obésité et l'identification des facteurs de risque y contribuant semblent essentielle afin de permettre la mise en place de stratégies d'intervention efficaces qui puissent répondre aux besoins spécifiques des individus.

## **1.1. Le vieillissement**

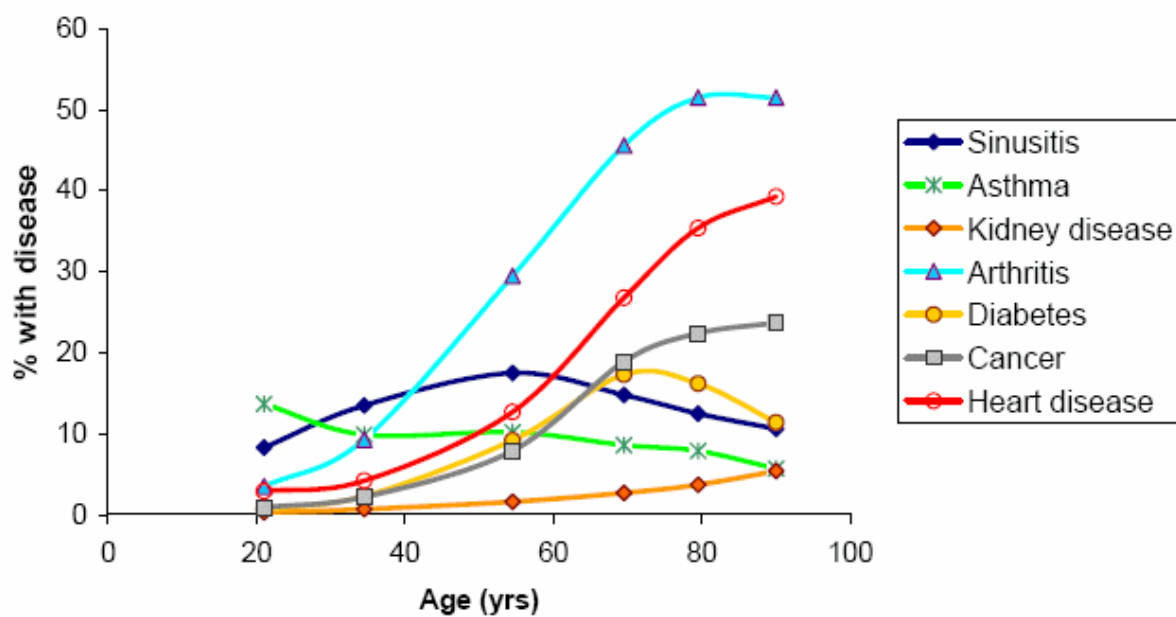
### **1.1.1 Définition**

Bien que le vieillissement semble un phénomène familier à la majorité des individus, le définir clairement n'est pas si simple. Selon les biologistes évolutionnistes, le vieillissement est défini comme étant un déclin progressif des fonctions physiologiques intrinsèque à l'âge, qui s'accompagne ou non de maladies chroniques (Figure 2 et 3) pouvant conduire à une augmentation du taux de mortalité (Figure 1) et une diminution du taux de reproductibilité (Barton, 1996; Bronikowski., 2009; Fabian, 2011; Flatt., 2009; Medawar, 1955; Promislo., 2006; Rose, 1991). Michael Rose (1991) a défini le vieillissement comme « *un déclin persistant dans les composantes de conditionnement physique en raison d'une dégénérescence physiologique interne de l'organisme* » (Rose, 1991). Ainsi, nous pouvons définir le vieillissement comme étant un phénomène inévitable qui se caractérise par une détérioration progressive de plusieurs fonctions physiologiques et métaboliques, une perte d'adaptabilité et de viabilité et un accroissement de la vulnérabilité (Comfort, 1964; Lopez-Otin, Blasco, Partridge, Serrano, & Kroemer, 2013; Partridge & Mangel, 1999).



**Figure 1. Taux de mortalité en fonction de l'âge aux Etats-Unis (2002-2003)**

Source: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Mortality Data.



**Figure 2. Prévalence de certaines maladies chroniques en fonction de l'âge aux États-Unis (2002-2003)**

Source: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Mortality Data.

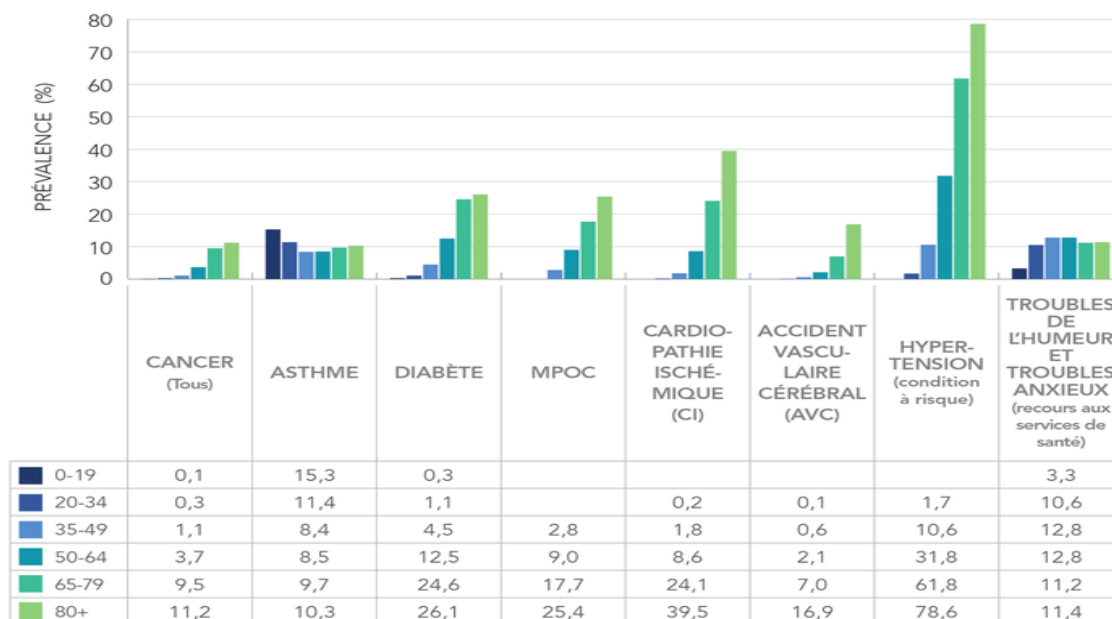


Figure 3. Prévalence des maladies chroniques majeures et des conditions à risque chez les Canadiens, selon le groupe d'âge, Tité de Statistique Canada (2011/2012)

### 1.1.2 La ménopause : un tournant dans la vie de la femme

Chez la femme, le vieillissement est marqué par une étape clé, soit la ménopause. La ménopause est un phénomène accompagnant le vieillissement. Elle se définit comme un arrêt permanent des menstruations (Davis et al., 2015). Cliniquement, elle correspond à la période qui commence à partir du dernier cycle menstruel jusqu'à 12 mois consécutifs sans menstruation (Davis et al., 2015). Elle se caractérise par une diminution du taux d'œstrogène, de progestérone et de certaines autres hormones, en raison d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne (Butler & Santoro, 2011; Santoro & Randolph, 2011). Celle-ci peut être spontanée (ménopause naturelle) ou iatrogène (ménopause secondaire). Cette dernière est due généralement à l'ablation des deux ovaires (ménopause chirurgicale) ainsi qu'à l'insuffisance ovarienne résultant de la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Plusieurs changements se produisent au cours du vieillissement et lors de la ménopause affectant le fonctionnement de l'organisme à différents niveaux (physique, physiologique, métabolique et fonctionnel; (Davis et al., 2015). Toutefois, pour les besoins de la présente

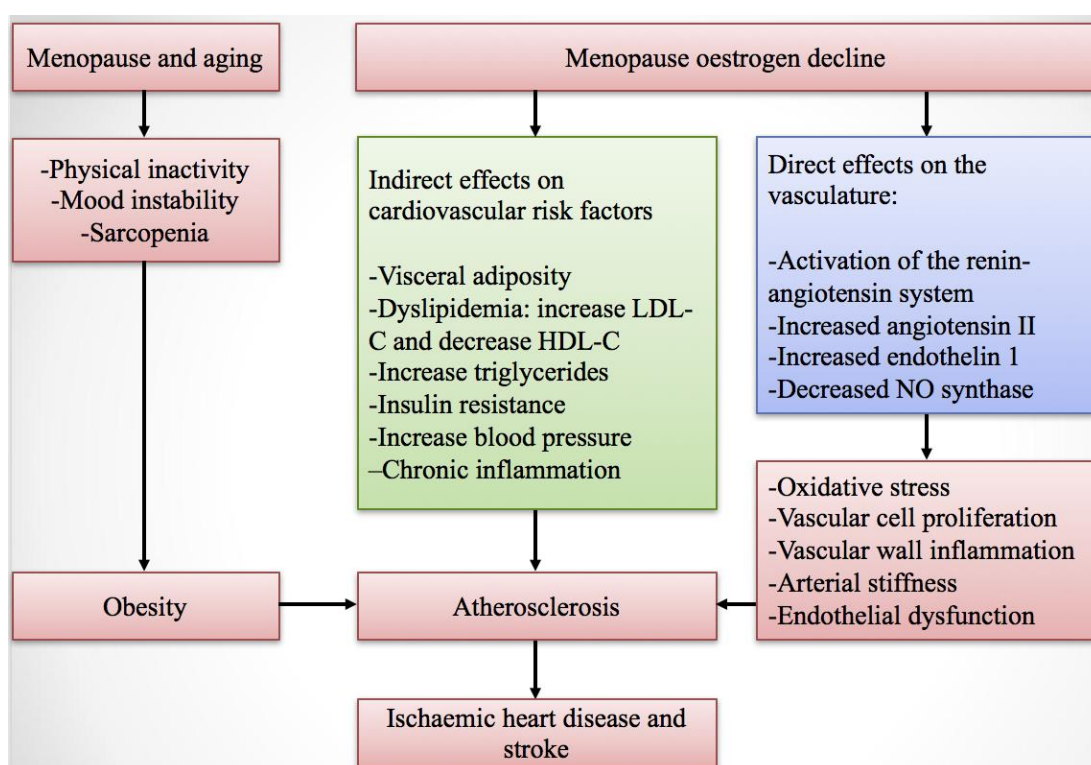
thèse, nous nous intéresserons seulement aux changements de la composition corporelle, plus particulièrement à la prise de poids, l'accumulation et la redistribution de la masse grasse, mais aussi à la perte de la masse musculaire, ainsi que leurs effets sur la santé cardiométabolique. Néanmoins, par souci de cohérence pour la présente thèse, moins d'importance sera accordée au lien entre la perte de la masse musculaire et la santé cardiométabolique.

### **1.1.3 Ménopause, composition corporelle et santé cardiométabolique**

Plusieurs changements physiques sont associés au vieillissement et à la ménopause. Toutefois, le gain de poids corporel est le changement physique le plus visible. Selon Hughes et al. (2002), le gain pondéral augmente de 7,5 % en moyenne par décennie. Toutefois, cette augmentation s'atténue après l'âge de 55 ans (Hughes, Frontera, Roubenoff, Evans, & Singh, 2002). Chez la femme, lors de la ménopause, cette prise de poids est caractérisée par une accumulation excessive de masse grasse au niveau abdominal (Toth, Tchernof, Sites, & Poehlman, 2000). Cependant, des données scientifiques indiquent que la prise de poids corporel et l'accumulation de la masse grasse seraient principalement dues à l'âge plutôt qu'à la ménopause, puisque ces changements sont aussi observés chez les hommes (Douchi et al., 2002; Douchi et al., 2007). Malgré les évidences scientifiques démontrant que le statut et la transition ménopausique sont significativement associés à des changements délétères dans la composition corporelle (Abdulnour et al., 2012; Razmjou et al., 2018), à l'heure actuelle, nous ne pouvons affirmer avec certitude si c'est l'âge ou la ménopause qui est à l'origine de ces changements physiques.

Les facteurs expliquant les changements physiques associés au vieillissement et à la ménopause ne sont pas bien identifiés. Toutefois, les évidences scientifiques ont démontré que certaines altérations hormonales, lesquelles accompagnent le processus de vieillissement et la transition ménopausique, sont susceptibles d'être impliqués dans l'étiologie de la prise de poids et l'accumulation de masse grasse au niveau de l'abdomen (Lanska et al., 1985; St-Onge & Gallagher, 2010) (Figure 4). Dans la partie qui suit, nous allons aborder brièvement

le lien entre certains changements observés lors de la ménopause, la prise de poids corporel ainsi que l'accumulation et la redistribution de la masse grasse, lesquelles se traduisent généralement par des altérations au niveau du profil cardiométabolique. Pour plus d'information concernant les différents facteurs contribuant à la prise de poids et l'accumulation de la masse grasse et leurs conséquences sur la santé cardiométabolique, veuillez consulter la section : *Étiologie de l'obésité*.



**Figure 4. Ménopause, composition corporelle et profil cardiométabolique**  
Adapté de Davis et coll. (2015)

Des études ont démontré que la lipogenèse, processus chimique permettant la synthèse des lipides, particulièrement les triglycérides dans les adipocytes, dépend de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) (Fielding & Frayn, 1998). Au cours de la transition ménopausique, l'activité de la LPL devient plus importante dans la région abdominale qu'au niveau glutéofemoral. Cette activité augmentée de la LPL dans la région abdominale favorise le stockage de masse grasse au niveau de l'abdomen, principalement au niveau viscéral (Garcia-Arcos et al., 2013; Kotani et al., 1994; Wang & Eckel, 2009), expliquant ainsi la

transformation observée dans la morphologie de la femme avant (forme gynoïde) et après (forme androïde) la ménopause (Rebuffe-Scrive, Eldh, Hafstrom, & Bjorntorp, 1986). D'autre part, il a été démontré que la réduction de la production hormonale, particulièrement les hormones sexuelles, accompagnant la ménopause pourrait expliquer en partie la prise de poids corporel et l'accumulation de la masse grasse dans la région de l'abdomen (Messina et al., 2013). En effet, il a été démontré que la diminution des taux d'œstrogènes endogènes causée par la perte de la fonction ovarienne chez les femmes ménopausées était associée à une augmentation de l'adiposité et une accumulation accrue de masse grasse viscérale (Gambacciani et al., 1997; Guthrie et al., 2003; Guthrie, Dennerstein, Taffe, Lehert, & Burger, 2004; Keller et al., 2010; Lovejoy, Champagne, de Jonge, Xie, & Smith, 2008). Plusieurs mécanismes ont été suggérés afin d'expliquer cette association. Des données ont démontré que l'œstrogène protège contre la prise de poids et l'accumulation de la masse grasse, en partie grâce à ses effets sur la suppression de l'appétit (Clegg, Brown, Woods, & Benoit, 2006). En effet, des études ont démontré que l'œstradiol coupe l'appétit en augmentant la puissance des signaux d'autres peptides anorexigènes tels que les hormones peptidiques gastro-intestinales comme la cholécystokine (CCK), l'apolipoprotéine A-IV ainsi que la leptine. De plus, il a été démontré que l'œstradiol diminue la puissance des signaux d'autres hormones orexigènes telles que la mélanine et la ghréline; lesquelles stimulent l'appétit (Clegg et al., 2006; Clegg et al., 2007; Geary, 2001; Messina et al., 2013; Zhu et al., 2013). De plus, il a été suggéré que l'œstradiol réduit l'action de la LPL, enzyme impliquée dans l'hydrolyse des triglycérides circulants en acides gras, lesquels sont stockés dans les adipocytes (Wade & Gray, 1979). L'œstradiol protège également contre la prise de poids corporel et l'adiposité en augmentant la dépense énergétique (Gambacciani et al., 1997). Des études *in vivo* ont confirmé ces résultats et ont rapporté que l'activation des récepteurs d'œstrogènes dans le noyau ventral médial de l'hypothalamus se traduit par une augmentation de la dépense énergétique (Musatov et al., 2007; Xu, Lin, Wang, Xiong, & Zhu, 2014).

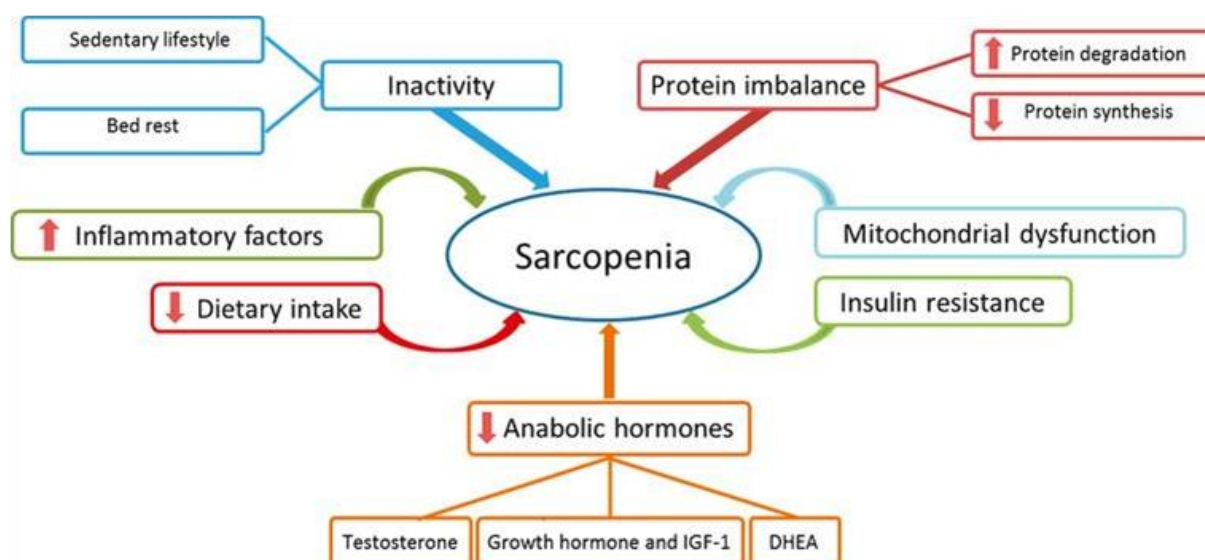
Indépendamment des changements hormonaux, il a été démontré que la ménopause s'accompagne d'une réduction de la dépense énergétique totale (Duval et al., 2013; Poehlman & Tchernof, 1998). En effet, récemment, Duval et al (2013) ont démontré lors d'une étude longitudinale que la dépense énergétique totale a diminué significativement au cours de la transition ménopausique. Cette diminution a été expliquée principalement par la diminution de la dépense énergétique liée à l'activité physique, laquelle était associée à une baisse de la pratique d'activité physique et le passage d'un mode de vie relativement actif à un mode de vie sédentaire (Duval et al., 2013). Cette même étude ainsi que d'autres, ont démontré que ces changements ont contribué significativement à l'accumulation de la masse grasse abdominale, sous-cutanée et viscérale (Duval et al., 2013; Lovejoy et al., 2008). D'autres études ont également démontré que les femmes ménopausées avaient une faible oxydation de lipides, ainsi qu'une faible dépense énergétique durant l'exercice physique et le sommeil comparativement aux femmes pré-ménopausées (Abildgaard et al., 2013; Lovejoy et al., 2008).

Que ce soit à cause des changements hormonaux (baisse de production d'œstrogènes) ou de modification du mode de vie, les femmes ménopausées subissent les mêmes conséquences, soit un changement de morphologie résultant d'une accumulation préférentielle de masse grasse sous-cutanée au niveau abdominal et viscérale (Davis et al., 2013). Ces changements ont été associés à diverses altérations métaboliques y compris la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et les dyslipidémies (Barton, 2013; Tchernof & Despres, 2013). Des altérations au niveau de la production des adipokines, lesquelles mènent à une inflammation chronique, sont un mécanisme potentiel pouvant également expliquer le lien entre l'adiposité abdominale et les détériorations du profil métabolique (Chedraui et al., 2014; Tchernof & Despres, 2013) (Figure 5).

D'autre part, des études ont démontré que la prise de poids corporel et l'accumulation de la masse grasse sous-cutanée et viscérale au niveau de l'abdomen, lesquelles sont observées au cours de la ménopause, s'accompagnent généralement par d'autres changements aussi



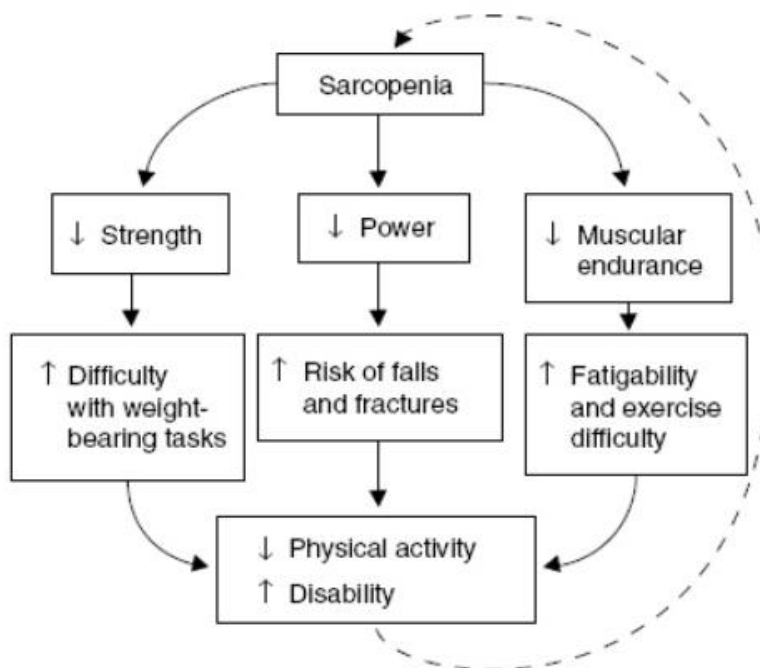
délétères, soit une perte de masse musculaire (Castillo et al., 2003; Iannuzzi-Sucich, Prestwood, & Kenny, 2002; Rom, Kaisari, Aizenbud, & Reznick, 2012). Cette perte de masse musculaire involontaire, qui touche essentiellement les fibres musculaires de type 2 (Kamel, 2003; Park et al., 2007; Topinkova, 2008), est un processus physiologique reconnu sous le nom de la sarcopénie (Rosenberg & Roubenoff). Le phénomène de la sarcopénie est un processus multifactoriel impliquant le vieillissement naturel, la ménopause et d'autres facteurs physiologiques, biologiques, hormonaux et comportementaux (Farshidfar, 2016; Fielding et al., 2011). La figure 5 représente un schéma de synthèse des principaux facteurs associés à la sarcopénie.



**Figure 5. Multiples facteurs à l'origine de la sarcopénie**

Source: Tiré de Farshidfar et coll. (2016)

Plusieurs conséquences néfastes ont été associées à la perte de la masse musculaire, y compris la baisse de la force musculaire ou « Dynapénie » (Puggaard, 2003; Roubenoff & Hughes, 2000). L'interaction entre les deux se traduit par un déclin fonctionnel et une perte d'autonomie progressive (Bouchard, McGuire, Davidson, & Ross, 2011) (Figure 6).



**Figure 6. Conséquences de la sarcopénie**

*Source : Tiré de Hunter et coll. (2004)*

Quels que soient les changements associés à la ménopause, soit la prise de poids corporel, l'accumulation et la redistribution de la masse grasse ou la perte de la masse et de la force musculaire, les degrés d'atteintes et les trajectoires d'évolution (ou de détérioration) diffèrent d'une personne à une autre (Hughes et al., 2002). Le degré d'atteinte pourrait être expliqué en partie par la génétique et par l'histoire personnelle de l'individu (ex : style de vie dans le passé et le présent). En ce qui concerne la vitesse d'évolution, elle dépend du moment et des stratégies d'intervention qui visent la prise en charge des changements qui suivent la ménopause. En cas d'intervention tardive, la situation pourrait évoluer en engendrant des plus lourdes conséquences sur la santé. Un parfait exemple de cette situation est le développement de l'obésité. Les sections suivantes de la présente thèse mettront l'accent sur l'obésité en tant que problème de santé publique ainsi que les facteurs de risque et les complications cardiométaboliques qui lui sont associés.

## **1.2 Obésité**

### **1.2.1 Définition, prévalence et impact économique**

Le tissu adipeux (principalement le tissu adipeux blanc) assure la synthèse, le stockage et la libération des lipides. Le stockage de lipides se fait sous forme de triglycérides pour constituer une réserve énergétique importante pour l'organisme (Scherer, 2006). En cas d'accumulation excessive, cela pourrait amener à l'obésité. Selon l'OMS, l'obésité se définit comme étant une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé d'un individu sur les plans physique, psychologique et pouvant causer une mort prématurée (OMS, 2000).

Plusieurs études se sont intéressées à la prévalence de l'obésité, et les conclusions sont toujours les mêmes. La prévalence d'obésité ne cesse d'augmenter (Ng et al., 2014). Toutefois, elle diffère entre les pays développés et en développement, entre les hommes et les femmes, entre les groupes ethniques ainsi qu'entre les groupes d'âge (Ng et al., 2014). Selon l'OMS, l'obésité ainsi que les complications associées ont des répercussions considérables sur les individus atteints, leurs familles, et sur les systèmes de santé et les économies nationales (OMS, 2011). Au Canada, le surplus de poids et l'obésité représentent un fardeau financier de plus en plus important (Anis et al., 2010). En effet, d'après la plus récente version du Fardeau économique de la maladie au Canada, les coûts associés à l'obésité sont passés de 1,8 milliard de dollars en 1997 à 4,3 milliards de dollars en 2001, pour atteindre 6 milliards de dollars en 2006 (Anis et al., 2010). Selon l'enquête nationale sur la santé de la population, l'obésité coûtait 1,5 milliard de dollars par année en soins de santé au Québec en 2011 ; soit 10 % des coûts totaux des consultations médicales et des hospitalisations (Statistique Canada, 2011).

### **1.2.2 Différents indices d'obésité**

Plusieurs indicateurs ont été proposés afin d'estimer le niveau d'obésité. Dans les sections qui suivent, nous allons mettre l'accent particulièrement sur l'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence de la taille (CT) et la combinaison des deux, étant donné la place qu'ils occupent dans la pratique clinique. Nous fournissons également des tableaux de références pour chaque indicateur permettant la classification des individus selon leurs niveaux d'obésité et le risque relatif pour la santé.

#### **1.2.2.1 Indice de masse corporelle**

L'IMC est une mesure indirecte de la masse grasse totale qui permet de catégoriser les individus selon le poids par rapport à la taille et déterminer le risque pour leur santé (Santé Canada, 2003). Il se calcule en divisant le poids en kilogramme par le carré de la taille exprimée en mètres ( $\text{kg/m}^2$ ) (Hall & Cole, 2006). Depuis 1998, l'OMS propose six catégories d'IMC afin de classer les individus selon leur profil corporel et leur risque pour la santé (OMS, 2000; 2003) (Tableau 1).

L'IMC est un indicateur simple à obtenir, facile à utiliser, peu coûteux et bien corrélé avec le pourcentage de graisse d'une population, avec des valeurs variant entre 0,80 à 0,85 (Bedogni et al., 2001; Deurenberg, van der Kooy, Hulshof, & Evers, 1989). Ces caractéristiques ont fait de lui l'instrument privilégié pour l'étude de la corpulence (OMS, 2000). Toutefois, l'IMC reste un indicateur approximatif qui comporte des limites qu'il ne faut pas négliger. Des facteurs comme l'âge, le sexe, la ménopause et l'origine ethnique ont un impact sur la validité de l'IMC compte tenu de leurs effets sur la composition corporelle et la morphologie de la personne (Blew et al., 2002; Evans, Rowe, Racette, Ross, & McAuley, 2006; Rahman & Berenson, 2010; Rush et al., 2007). De plus, l'IMC ne permet pas de distinguer la masse grasse et la masse maigre, ainsi que leur distribution (Hattori, Tatsumi, & Tanaka, 1997; Maynard et al., 2001; Wells & Fewtrell, 2006). Or la distribution de la masse grasse est un facteur important pour la santé (Harris et al., 2000).

Chez les personnes âgées, l'IMC est loin d'être le meilleur outil pour identifier les individus ayant un risque de problèmes de santé. Comme il a été mentionné ci-dessus dans ce travail, le vieillissement entraîne des changements dans la composition corporelle (augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre) parfois sans nécessairement engendrer des changements de poids corporel. D'autre part, le vieillissement affecte la taille. En effet, le développement d'une cyphose dorsale, la réduction de l'épaisseur des disques intervertébraux ainsi que l'épaisseur des vertèbres par ostéoporose (Yeoum & Lee, 2011), généralement observées avec l'avancement en âge, entraînent une perte moyenne de 3 cm chez les hommes et de 5 cm chez les femmes entre 30 et 70 ans. La perte moyenne atteint respectivement 5 et 8 cm à l'âge de 80 ans (Sorkin, Muller, & Andres, 1999). Dans ce cas, le risque de surplus de poids et d'obésité est surestimé.

**Tableau 1. Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle chez les adultes de 18 ans et plus**

<b>Classification</b>	<b>L'IMC</b>	<b>Risque relatif pour la santé (comparativement à un poids normal)</b>
Poids insuffisant	<18,5	Accru
Poids normal	18,5 – 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 – 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 – 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 – 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>40,0	Extrêmement élevé

Adapté de : OMS (2000)

Quelques solutions ont été proposées afin de faire face à ce problème. Premièrement, il a été suggéré d'estimer la taille en prenant en considération l'âge, le sexe et la distance entre le

genou et le talon, une mesure qui a été démontrée comme étant stable au cours de la vie adulte et très corrélée avec la taille maximale (Chumlea, Roche, & Steinbaugh, 1985). Cette technique qui permettrait de mieux contrôler l'effet du vieillissement sur la taille a été validée plus tard par d'autres études (Chumlea et al., 1985; Van Lier, Roy, & Payette, 2007). Toutefois, son utilisation dans le milieu clinique reste très limitée. Deuxièmement, certains chercheurs ont proposé d'optimiser l'exposant du dénominateur pour réduire la corrélation entre l'IMC et la taille (Burton, 2007). En fait, l'exposant au carré de la taille a été développé dans le but de rendre l'IMC le moins dépendant possible de la taille, ce qui réduit l'effet du vieillissement sur la taille et par le fait même la surestimation des risques de santé associés à l'obésité. Toutefois, la généralisation de l'utilisation de l'exposant au carré, quel que soit l'âge, le sexe et le groupe ethnique pourrait ne pas être la meilleure approche (Burton, 2007).

D'un autre côté, même si nous arrivons à résoudre le problème d'association entre l'IMC et la taille, l'utilisation du poids corporel pour calculer l'IMC demeure problématique. Le poids corporel ne reflète pas le pourcentage réel de la masse grasse, laquelle est à la base des problèmes de santé associés à l'obésité. Par conséquent, nous posons la question suivante : *serait-il plus judicieux d'utiliser un autre indice anthropométrique qui serait plus corrélé à la masse grasse ?* La CT est actuellement l'indicateur anthropométrique le plus utilisée pour évaluer les risques de santé associés à l'obésité (Ford, Maynard, & Li, 2014; Zazai, Wilms, Ernst, Thurnheer, & Schultes, 2014).

#### **1.2.2.2 Circonférence de la taille**

La mesure de la circonférence de la taille (CT) est un bon indicateur clinique pour estimer l'adiposité abdominale et les risques pour la santé (Appel, Jones, & Kennedy-Malone, 2004; Despres & Lemieux, 2006; Pare et al., 2001). Selon les lignes directrices canadiennes, un tour de taille supérieur à 88 cm et 102 cm chez les femmes et chez les hommes, respectivement, est considéré comme un seuil critique qui nécessite une intervention préventive (Douketis, Paradis, Keller, & Martineau, 2005) (Tableau 2). Ces seuils ont été

développés chez des hommes et des femmes principalement caucasiens ayant un IMC moyen  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Han, van Leer, Seidell, & Lean, 1995; Lean, Han, & Morrison, 1995).

**Tableau 2. Classe de la circonférence de la taille chez les Canadiens âgés de 18 ans et plus**

<b>Circonférence de la taille</b>	<b>Femmes</b>	<b>Hommes</b>
Idéal	Jusqu'à 80 cm	Jusqu'à 94 cm
Élevé	De 80 à 88 cm	De 94 à 102 cm
Très élevé	Plus de 88 cm	Plus de 102 cm

Adapté des *Lignes directrices canadienne* pour la classification du poids chez les canadiens âgés de 18 ans et plus. Douketis et coll. (2005)

D'autres seuils ont été proposés afin d'identifier les individus à haut risque de développer des problèmes de santé tels que le diabète de type 2, l'hypertension et les maladies coronariennes (Bray, 2004) (Tableau 3)

**Tableau 3. Seuils de circonférence de la taille et risque pour la santé chez les américains âgés de 20 ans et plus**

<b>Risque pour la santé</b>	<b>Circonférence de la taille</b>	
	<b>Femmes</b>	<b>Hommes</b>
Très faible	< 70 cm	< 80 cm
Faible	70 à 89 cm	80 à 99 cm
Élevé	90 à 109 cm	100 à 120 cm
Très élevé	>110 cm	>120 cm

Adapté de : Bray (2004)

Sa forte corrélation avec les autres indicateurs d'obésité utilisés chez les personnes âgées, soit l'IMC ( $r=0.93$ ), la masse grasse totale ( $r=0.92$ ) et la masse grasse viscérale ( $r=0.77$ ) a fait de lui un outil très accepté et largement utilisé dans le milieu clinique (Bouchard,

Choquette, Dionne, & Brochu, 2011; Feller, Boeing, & Pischon, 2010; Freiberg et al., 2008; Guallar-Castillon et al., 2007; Harris et al., 2000; Janiszewski, Janssen, & Ross, 2007; Ross et al., 2008). Toutefois, sa validité a fait l'objet de plusieurs critiques (Contardo Ayala, Nijpels, & Lakerveld, 2014; Khunti et al., 2012; Reidpath et al., 2013). En fait, plusieurs protocoles de mesure ont été proposés. Par exemple, l'OMS a proposé que la mesure soit effectuée entre le bord inférieur de la dernière côte flottante et le bord supérieur de la crête iliaque (OMS, 2008). Pour leur part, *The US National Institut of Heath* (NIH) indiquait que la mesure doit être prise au niveau du bord supérieur de la crête iliaque (Westat, 1998). D'autres ont proposé d'effectuer la mesure au niveau de nombril (Croft, Keenan, Sheridan, Wheeler, & Speers, 1995). Les différences méthodologiques pourraient être à l'origine d'une mesure ou d'une classification erronée et pourraient affecter la prédiction et l'estimation de l'emplacement spécifique de la masse grasse abdominale (Bosy-Westphal et al., 2010; Johnson et al., 2010; Mason & Katzmarzyk, 2009). D'autre part, au-delà des différences méthodologiques, d'autres facteurs tels que la posture de la personne, la phase de respiration, la tension de la paroi abdominale et le contenu de l'estomac au moment de la mesure pouvaient générer des mesures erronées (OMS, 2008).

Fait intéressant, une revue systématique de Ross et al. (2008) portant sur 120 études à démontré que, quel que soit le protocole appliqué, les résultats demeureraient fiables et ne sembleraient pas influencer l'association entre la circonférence de taille, la morbidité et la mortalité et n'affectent pas la capacité de catégoriser les individus à risque élevé de développer certains problèmes de santé (Ross et al., 2008).

### **1.2.2.3 Combinaison de l'indice de masse corporelle et de la circonférence de la taille**

Étant donné que l'IMC ne tient pas compte de la répartition de la masse grasse et que la CT est considérée comme un meilleur indicateur de l'obésité abdominale, différents organismes



ont proposé de combiner les deux afin de mieux identifier les individus à risque pour des problèmes de santé (Santé Canada, 2003) (Tableau 4).

**Tableau 4. Seuils de circonférence de la taille en fonction de l'indice de masse corporelle chez les adultes de 18 à 65 ans**

Circonférence de la taille	Indice de masse corporelle		
	Normal 18,5 à 24,9 kg/m <sup>2</sup>	Excès de poids 25,0 à 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Obésité niveau I 30,0 à 34,9 kg/m <sup>2</sup>
Hommes < 102 cm	Risque moindre	Risque accru	Risque élevé
Femmes < 88 cm	Risque moindre	Risque accru	Risque élevé
Hommes ≥ 102 cm	Risque accru	Risque élevé	Risque très élevé
Femmes ≥ 88 cm	Risque accru	Risque accru	Risque très élevé

Adapté de : Santé Canada (2003)

Cependant, Arden and al. (2004) ont remis les recommandations de santé Canada en question il y a déjà plusieurs années. Premièrement, ils ont démontré que les seuils de CT (102 pour les hommes et 88 cm pour les femmes) qui ont été développés dans un large échantillon d'individus caucasiens correspondaient à un IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup>. Selon ce que rapportent les auteurs, ces seuils ne représentent pas l'association entre la circonférence de taille et le risque de santé, mais plutôt une alternative afin d'identifier les individus ayant besoin d'une intervention de gestion du poids corporel. Deuxièmement, ils ont démontré que l'utilisation d'un seuil unique et spécifique de CT pour les hommes et les femmes ne permet pas d'identifier adéquatement les individus à haut risque de développer des problèmes de santé lorsqu'utilisé dans toutes les catégories d'IMC. En effet, il est généralement rare qu'un individu d'un poids corporel normal ait une CT qui corresponde aux seuils proposés, alors que tous les individus obèses auront des valeurs qui dépassent les seuils (Arden, Janssen, Ross, & Katzmarzyk, 2004). Compte tenu de ces limitations, Arden et coll. (2004) ont

identifié et proposé des seuils de la CT optimaux pour chaque catégorie d'IMC, lesquels permettent d'identifier avec plus de précision les personnes à risque élevé de développer des maladies coronariennes (Tableau 5).

**Tableau 5. Seuils de la circonférence de taille pour chaque catégorie d'indice de masse corporelle afin d'évaluer les risques pour la santé**

	Catégories d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )			
	Poids normal (18,5 à 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	Excès de poids (25,0 à 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	Obésité niveau I (30,0 à 34,9 kg/m <sup>2</sup> )	Obésité niveau II et III (≥ 35 kg/m <sup>2</sup> )
Hommes	≥ 90 cm	≥ 100 cm	≥ 110 cm	≥ 125 cm
Femmes	≥ 80 cm	≥ 90 cm	≥ 105 cm	≥ 115 cm
Risque de santé	Élevé	Très élevé	Extrêmement élevé	Extrêmement élevé

Tiré de : Ardern et coll., 2004

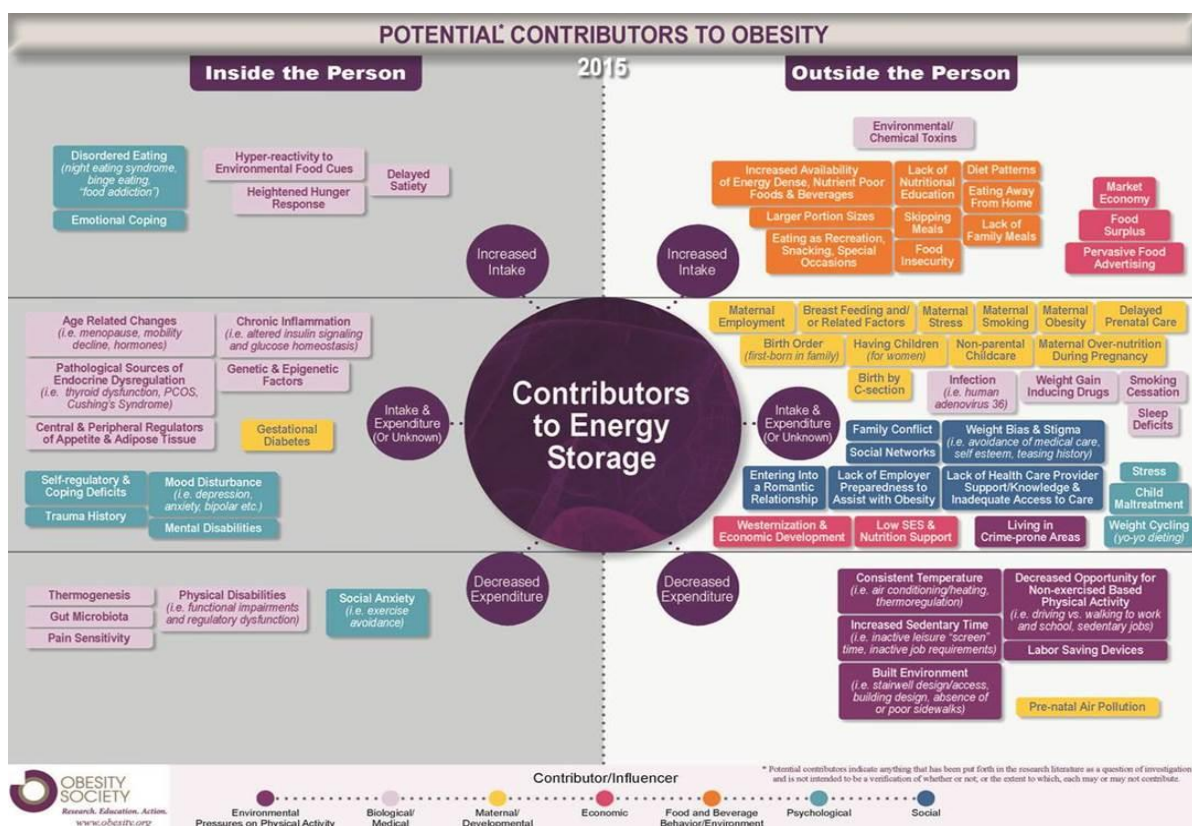
Les seuils actuels de la CT spécifiques aux catégories d'IMC proposés par Ardern et coll. (2004) prennent en considération les variations de la CT entre les hommes et les femmes en fonction de leur degré d'obésité estimé avec l'IMC, mais pas les variations de la CT en fonction de l'âge. Ce point pourrait être important compte tenu que des études antérieures ont démontré que la prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge chez les hommes et les femmes, et ce en partie à cause d'une augmentation de la CT (Aguilar, Bhuket, Torres, Liu, & Wong, 2015; Ford, Giles, & Dietz, 2002). Ces observations indiquent que les seuils de CT proposés par Ardern et coll. (2004), et acceptés par la société Canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE, 2013), devraient probablement être ajustés en fonction de l'âge. Dans le cas contraire, cela pourrait potentiellement induire une mauvaise classification en surestimant ou sous-estimant le risque de problèmes de santé associés à l'obésité pour certains groupes d'âge.

D'autres approches cliniques sont utilisées pour estimer ou mesurer la masse grasse. Ces méthodes varient en précision et en coût. Nous trouvons 1) la méthode des plis cutanés (SCPE, 2013), 2) la bio-impédance (Matthie, 2008), 3) la pesée hydrostatique (Clark, Sullivan, Bartok, & Schoeller, 2003; Jebb & Elia, 1993), 4) l'absorptiométrie à rayon x (DXA) (Roubenoff, Kechayias, Dawson-Hughes, & Heymsfield, 1993), 5) la pléthysmographie (Fields, Goran, & McCrory, 2002), 6) l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie (CT-scan), l'ultrason et la résonance par spectroscopie (Lustgarten & Fielding, 2011; Wells & Fewtrell, 2006).

Finalement, la popularité de l'utilisation des indices anthropométriques pour estimer le risque de santé associé à l'obésité demeure élevée vu leur facilité de mesure, leurs faibles coûts et leurs corrélations avec la masse grasse. Toutefois, quel que soit l'indicateur anthropométrique utilisé, le résultat permet seulement d'estimer si la personne obèse est à risque de problème de santé. Cependant, aucune information supplémentaire n'est fournie concernant les paramètres sur lesquels intervenir et comment intervenir pour résoudre le problème. D'autres approches seraient nécessaires pour fournir davantage d'informations, lesquelles seraient très utiles pour comprendre la condition de la personne, identifier ses besoins et par conséquent intervenir adéquatement.

### **1.2.3 Étiologie de l'obésité**

L'obésité est une maladie chronique complexe et multifactorielle (Obesity, 2015). Nous présentons, ci-dessous, un modèle récent qui met en évidence l'interaction entre les différents contributeurs potentiels au développement de l'obésité (Figure 7). Compte tenu du grand nombre d'études ayant investigué l'étiologie de l'obésité, dans la présente thèse, nous allons mettre l'accent sur les facteurs de risque dits modifiables, comme les habitudes de vie (alimentation et activité physique).



**Figure 7. Contribueurs potentiels au développement de l'obésité**

*Tiré d'Obesity society (2015)*

### 1.2.3.1 Contribueurs potentiels au développement de l'obésité

Selon le modèle proposé par *The Obesity society* (2015), des facteurs associés aux comportements de l'individu ainsi que d'autres externes à l'individus jouent un rôle important dans le déséquilibre énergétique. En effet, des facteurs en lien avec l'environnement, les habitudes de vie et les comportements de l'individu influencent directement ou indirectement la dépense énergétique (comportements sédentaires et niveau d'activité physique) et les apports énergétiques (habitudes alimentaires : quantité et qualité des aliments) favorisant ainsi un déséquilibre énergétique positif menant à long terme au développement de l'obésité. Ci-dessous, nous abordons l'association entre les habitudes alimentaires, le niveau d'activité physique, ainsi que leurs rôles dans le développement de l'obésité. Nous présentons également les liens entre les autres facteurs de risque et le développement de l'obésité.

### 1.2.3.2 Habitudes alimentaires

Plusieurs facteurs ont été proposés pour être à l'origine de l'augmentation de l'apport alimentaire, tels que la composition et la qualité de l'alimentation, la taille des portions et la disponibilité de la nourriture (Ello-Martin, Ledikwe, & Rolls, 2005; Hill & Melanson, 1999). Certaines études ont investigué le lien entre le type de macronutriments consommés et leurs effets sur la balance énergétique (Blundell & Cooling, 2000). Comparativement à d'autres macronutriments tels que les glucides et les protéines, une consommation importante de lipides alimentaires est associée à une prise de poids corporel (Astrup et al., 2000; Lissner & Heitmann, 1995a, 1995b). Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer ce lien. Premièrement, comparativement aux glucides et aux protéines, les lipides sont des macronutriments à haute densité énergétique. Or, il a été démontré que les aliments ayant une densité énergétique élevée provoquent des altérations au niveau des mécanismes physiologiques contrôlant la satiété, ce qui se traduit par une consommation importante de calories menant à une balance énergétique positive (Rolls, 2009). Deuxièmement, il a été démontré qu'une diète riche en lipides (40 %) provoque une diminution de la thermogénèse alimentaire comparativement à une diète faible en lipides (20 %), ce qui pourrait réduire la dépense énergétique totale quotidienne (Flatt, Ravussin, Acheson, & Jequier, 1985). Troisièmement, l'excès d'énergie provenant des lipides est stocké plus efficacement dans le tissu adipeux que celui provenant des glucides (Horton et al., 1995). Finalement, comparativement aux glucides, une consommation accrue de lipides induit une faible dépense énergétique associée à leur oxydation (Bray & Popkin, 1998). Donc, globalement, il semble que la consommation accrue de lipides joue un rôle important dans la prise de poids et le développement de l'obésité.

Fait intéressant, selon certaines études, la réduction de 10 % des lipides alimentaires pourrait induire une perte de poids modérée de l'ordre de 4-5 kg chez les personnes ayant un IMC supérieur ou égale à 30 kg/m<sup>2</sup> (Astrup et al., 2000). Finalement, certains auteurs ont rapporté qu'un apport riche en protéines augmente la thermogénèse et prolonge la satiété, minimisant

ainsi l'apport calorique pendant les repas (Crovetti, Porrini, Santangelo, & Testolin, 1998; Westerterp, Wilson, & Rolland, 1999; Westerterp-Plantenga, Rolland, Wilson, & Westerterp, 1999).

Le choix et la quantité des macronutriments consommés jouent donc un rôle important dans l'étiologie d'obésité. Toutefois, ce ne n'est qu'une partie du casse-tête. Selon Willett (2002), les changements dans le poids corporel suivant une diète sont les résultats de plusieurs mécanismes compensatoires déclenchés par le changement à court terme puisque les essais contrôlés d'une durée d'un an et plus rapportent une faible association entre les changements dans la consommation des macronutriments et la composition corporelle (Willett, 2002). Ainsi, d'autres facteurs seraient impliqués dans l'augmentation des apports alimentaires et le déséquilibre énergétique positif.

La mondialisation et les évolutions technologiques ont apporté de nombreux changements dans notre mode de vie actuel ainsi que nos habitudes alimentaires. Les études ont démontré que les gens consomment davantage d'aliments provenant de la restauration rapide (nourriture à haute densité énergétique) (Poti, Duffey, & Popkin, 2014). D'autres études ont rapporté que la consommation de sucre a augmenté de manière importante depuis les vingt dernières années (Malik, Schulze, & Hu, 2006; Popkin, Horton, Kim, Mahal, & Shuigao, 2001). L'accessibilité à des boissons sucrées (Gibson, 2008; Ludwig, Peterson, & Gortmaker, 2001; Wolff & Dansinger, 2008), à une grande variété de collations de mauvaise qualité et aux sucreries (Canfi et al., 2011) ont également été rapportées. D'un autre côté, l'augmentation de la taille des portions a été pointée du doigt comme cause d'augmentation des apports énergétiques (Diliberti, Bordi, Conklin, Roe, & Rolls, 2004; Fisher, Liu, Birch, & Rolls, 2007; Rolls, Roe, & Meengs, 2006a, 2006b). Des études ont rapporté une association positive entre la prévalence d'obésité et l'augmentation de la taille des portions (Heini & Weinsier, 1997; Ledikwe, Ello-Martin, & Rolls, 2005). Finalement, la culture jouerait un rôle important dans les choix alimentaires et la perception du poids corporel (Brown, 1991).

### 1.2.3.3 Niveau d'activité physique

La dépense énergétique totale quotidienne varie considérablement selon le niveau d'activité physique (variation de la dépense énergétique liée à l'activité physique) ce qui pourrait avoir un impact sur la composition corporelle (Van Zant, 1992). Toutefois, les résultats des études longitudinales investiguant l'association entre les changements dans le niveau d'activité physique, la prise de poids et le développement de l'obésité ne sont pas concluants (Bak, Petersen, & Sorensen, 2004; Ekelund, Brage, Besson, Sharp, & Wareham, 2008; Petersen, Schnohr, & Sorensen, 2004; Preiss et al., 2015). En fait, la majorité de ces études ont suggéré qu'il y avait une association entre le niveau d'activité physique et le poids corporel au début de l'étude, mais les changements de niveau d'activité physique n'étaient pas associés à la prise de poids et le développement de l'obésité ultérieur (Ekelund, Brage, Besson, Sharp, & Wareham, 2008; Preiss et al., 2015).

Des données indiquent que le niveau d'activité physique aurait diminué drastiquement depuis les 50 dernières années (Dong et al., 2016; Hayes et al., 2005). Les changements de notre environnement pourraient être la cause de cette diminution (Hill & Melanson, 1999). Les progrès technologiques et des modes de transport ont réduit la nécessité d'une activité physique dans la vie quotidienne. De même, dans notre milieu de travail, une grande partie de la population n'a plus à dépenser d'énergie pour accomplir les tâches. En effet, des données scientifiques ont suggéré que la dépense énergétique liée au travail a diminué de 100 kcal/jour chez les hommes et les femmes dans les cinq dernières décennies (Church et al., 2011).

D'autre part, l'utilisation des ordinateurs, des jeux vidéo et de la télévision ont augmenté le temps passé à des activités sédentaires. Comparativement à d'autres groupes d'âge, les personnes âgées sont les plus sédentaires (Harvey, Chastin, & Skelton, 2013). Certaines études ont démontré que les personnes âgées de 60 ans et plus passe environ 80 % de leur temps d'éveil à des activités sédentaires, soit entre 8 et 12 heures par jour (Matthews et al.,

2008). Dans une revue systématique, Harvey et al. (2013) ont rapporté qu'environ 60 % des adultes âgés de 60 ans et plus passent plus de 4 h par jour assis, 65 % passent plus de 3 h par jour devant un écran et 55 % regardent plus de 2 h par jour la télévision (Harvey et al., 2013).

D'un autre côté, certaines études ont démontré que le temps consacré aux activités physiques de loisir est demeuré stable ou a même un peu augmenté depuis les 50 dernières années aux États-Unis (Brownson, Boehmer, & Luke, 2005; Mielke, Hallal, Malta, & Lee, 2014). Cependant, cette augmentation n'a pas été en mesure de compenser la diminution importante de la dépense énergétique liée au travail, au transport et aux tâches de la vie quotidienne (Brownson et al., 2005; Hill & Melanson, 1999; Mielke et al., 2014). Ces comportements sédentaires ont été fortement associés au développement de l'obésité (Fulton et al., 2009; Kautiainen, Koivusilta, Lintonen, Virtanen, & Rimpela, 2005). Ces observations ont été confirmées par d'autres études longitudinales (Brownson et al., 2005; Golubic et al., 2015; Hankinson et al., 2010).

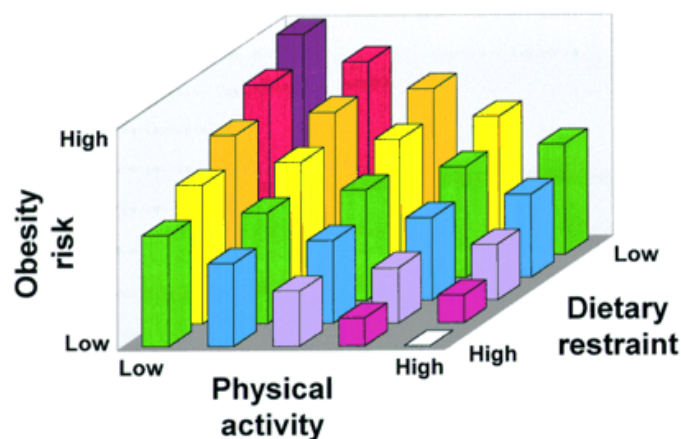
Le volume d'activité physique nécessaire pour prévenir un gain de poids est difficile à quantifier. Selon Di Pietro et coll. (2004), un niveau d'activité physique de 1,46 à 1,60 fois le métabolisme de repos quotidien serait suffisant afin de prévenir un gain de poids (Di Pietro, Dziura, & Blair, 2004). D'autre part, les recommandations actuelles suggèrent que  $\geq 150$  min/semaine (7,5 MET-h/semaine) d'activité physique d'intensité modérée pourrait induire des avantages substantiels pour le poids corporel et pour la santé générale (Haskell et al., 2007). D'autres données suggèrent que 60 min/jour, l'équivalent de 420 min/semaine d'activité physique d'intensité modérée serait nécessaire pour éviter le gain de poids et le développement d'obésité (Swift, Johannsen, Lavie, Earnest, & Church, 2014). Le manque d'évidences scientifiques ne nous permet pas d'avoir de réponse claire. Selon une revue publiée en 2010 par Lee et coll., les groupes moins actifs ( $<7,5$  MET-h / semaine et entre 7,5 et 21 MET-h / semaine) avaient un gain de poids moyen  $\geq 2,3$  kg (5 lbs) sur une période de 3 ans comparativement au groupe le plus actif (21 MET-h / semaine, soit l'équivalent de  $\geq 420$



min / semaine d'activité d'intensité modérée). Les chercheurs ont également observé que les femmes qui avaient un IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$  au début de l'étude, et qui ont pu maintenir leur poids normal tout au long du suivi de 13 ans, ont rapporté une pratique d'activité physique modérée moyenne de 60 min/jour (Lee, Djousse, Sesso, Wang, & Buring, 2010). Dans une autre revue systématique, Fogelholm et coll., (2000) ont rapporté qu'entre 80 et 300 min/semaine d'activité physique seraient nécessaires pour maintenir un poids de santé (basé sur l'IMC) (Fogelholm & Kukkonen-Harjula, 2000). Les chercheurs ont aussi rapporté que les individus qui ont réussi à maintenir leur poids corporel dépensaient en moyenne 450 kcal/jour de plus d'énergie associée à l'activité physique comparativement à ceux qui rapportaient un regain de poids corporel (Fogelholm & Kukkonen-Harjula, 2000). D'autres études ont examiné l'effet du volume d'activité physique par semaine sur le poids corporel suite à un programme de perte de poids (Ewbank, Darga, & Lucas, 1995; Hartman, Stroud, Sweet, & Saxton, 1993; Schoeller, Shay, & Kushner, 1997). Les résultats de ces études ont démontré que les individus ayant un faible volume d'activité physique rapportaient un regain (après une perte de poids significative) de poids corporel annuel entre 5 et 8 kg comparativement à ceux qui avait un haut niveau d'activité physique. Finalement, les chercheurs ont conclu qu'une augmentation de la dépense énergétique liée à l'activité physique entre 1500 et 2000 kcal/semaine pourrait favoriser un meilleur maintien de poids (Fogelholm & Kukkonen-Harjula, 2000).

Sur la base des résultats des études motionnés ci-dessus, il est difficile de quantifier avec précision le volume d'activité physique nécessaire pour prévenir le gain de poids corporel. En effet, le volume d'activité physique nécessaire doit être prescrit en fonction des caractéristiques et des besoins spécifiques des individus. Il existe une très grande variabilité interindividuelle, laquelle fait en sorte que les besoins changent grandement d'un individu à un autre. De nombreuses données scientifiques ont démontré que de changements de l'activité physique et de l'alimentation serait une stratégie intéressante pour prévenir le gain de poids corporel et le développement d'obésité (Balk et al., 2015; Johns, Hartmann-Boyce,

Jebb, & Aveyard, 2014; Li et al., 2015). Hill et coll. (1998) ont démontré que les individus qui suivent un programme d'intervention combinant des niveaux élevés d'activité physique avec une restriction calorique avaient un très faible risque de développer l'obésité (Figure 8).



**Figure 8.** Interaction entre le niveau d'activité physique, l'alimentation et le risque de développer l'obésité  
*Tiré de Hill et coll. (1998)*

#### 1.2.3.4 Autres facteurs

Nous avons démontré ci-dessus que les mauvaises habitudes alimentaires, le faible niveau d'activité physique et les comportements sédentaires sont les principaux déterminants de l'obésité (Andreyeva, Middleton, Long, Luedicke, & Schwartz, 2011; de Groot & van Staveren, 1995; Hill & Melanson, 1999). Cependant, selon le modèle présenté à la Figure 7, ces facteurs ne représentent qu'une infime partie du problème de l'obésité. D'autres facteurs environnementaux, psychologiques et économiques peuvent également influencer la balance énergétique et favoriser un gain de poids.

Des données scientifiques suggèrent que : 1) l'environnement dans lequel croît le fœtus et le nouveau-né pourraient affecter son poids à l'âge adulte (Gluckman & Hanson, 2004; Hanson et al., 2004); 2) le faible poids de naissance (Valdez, Athens, Thompson, Bradshaw, & Stern, 1994), le tabagisme maternel (Harris, Willett, & Michels, 2013; Oken, Levitan, & Gillman, 2008; Suzuki, Sato, Ando, Kondo, & Yamagata, 2012), l'obésité ou une prise de poids excessive pendant la grossesse (Deierlein, Siega-Riz, Herring, Adair, & Daniels, 2012;

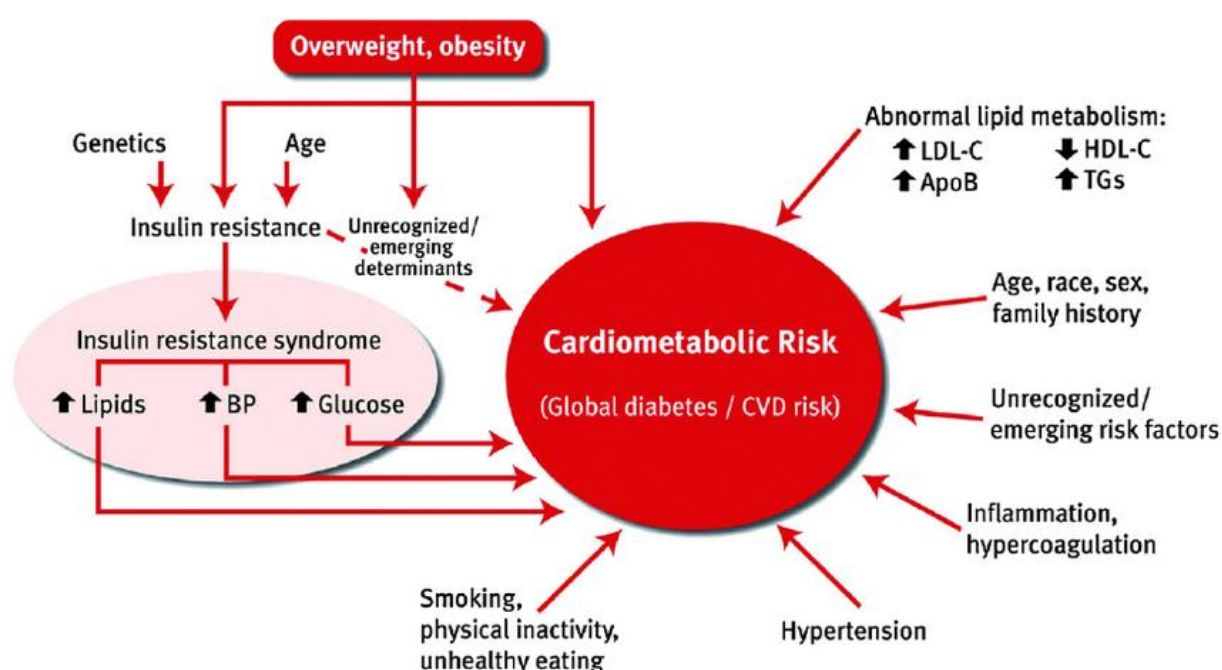
Oken, Taveras, Kleinman, Rich-Edwards, & Gillman, 2007) ainsi que le diabète gestationnel (Dabelea, Knowler, & Pettitt, 2000; Gillman, Rifas-Shiman, Berkey, Field, & Colditz, 2003) pourraient être des facteurs contribuant au développement de l'obésité pendant l'enfance ou à l'âge adulte. D'autres études ont également suggéré que le manque de sommeil, le travail mental (Chaput et al., 2007; Chaput & Tremblay, 2007), les infections (Atkinson et al., 2005), l'exposition à certains polluants organiques persistants (Baillie-Hamilton, 2002), la prise de certains médicaments (Nihalani, Schwartz, Siddiqui, & Megna, 2012; Schwartz, Nihalani, Jindal, Virk, & Jones, 2004) et la faible diversité microbienne (Mosca, Leclerc, & Hugot, 2016) pourraient être impliqués dans le développement de l'obésité en affectant d'une manière ou d'une autre les mécanismes responsables du contrôle du poids corporel.

La multitude de facteurs impliqués dans l'étiologie de l'obésité rend la prise en charge de cette condition difficile, nécessite le chevauchement entre plusieurs domaines, et requiert souvent l'implication de plusieurs spécialistes. L'obésité est un problème de santé qui doit être pris au sérieux. Elle est non seulement un facteur de risque indépendant de plusieurs complications cardiométaboliques comme le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, mais aussi un facteur prédisposant pour d'autres problèmes de santé cardiométabolique, telles que la résistance à l'insuline et la dyslipidémie athérogène (Brunzell et al., 2008). Les facteurs de risque et leurs implications dans la santé cardiométabolique seront présentés dans la partie suivante.

### **1.3 Obésité et facteurs de risque cardiométabolique**

Selon l'*American Diabetes Association* (ADA), les facteurs de risque cardiométabolique agissent indépendamment ou en interaction entre eux et contribuent à augmenter le risque de développer le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Figure 9). En 2001, le *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel-III* (ATP-III) a proposé une liste de facteurs de risque connus aujourd'hui sous le nom des facteurs de risque cardiométabolique traditionnels (obésité, obésité abdominale, résistance à l'insuline, hyperglycémie, dyslipidémie, hypertension) (NCEP, 2001). Ces facteurs de risque ont été

mis à jour la dernière fois en 2004 (Grundy, 2012). Depuis, de plus en plus d'évidences scientifiques démontrent qu'il existe d'autres facteurs de risque cardiométaboliques (facteurs émergents) qui doivent être pris en considération dans les thérapies visant la réduction de risque de développer le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Brunzell et al., 2008)



**Figure 9. Facteurs de risque cardiométabolique associés au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires**

*Tiré de Brunzell et coll. (2008)*

### 1.3.1 Obésité abdominale

Le professeur Jean Vague rapportait en 1947 que les individus souffrant d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 n'étaient pas nécessairement plus obèses que ceux qui ne représentaient pas ces complications (Vague, 1947b). En fait, il rapportait pour la première fois que les individus ayant un risque élevé de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires avaient une accumulation de tissu adipeux préférentiellement au

niveau abdominal. Depuis ces observations et surtout au début des années 1980, de plus en plus d'études confirment l'association étroite entre l'obésité abdominale et les complications cardiométaboliques. En 1983, Krotkiewski et coll. ont démontré que la répartition régionale de tissu adipeux était un facteur clé dans les altérations cardiométaboliques (Krotkiewski, Bjorntorp, Sjostrom, & Smith, 1983). En 1984, le groupe de *Gothenburg* a rapporté que l'augmentation du ratio circonférence de taille / circonférence de la hanche était associée significativement à un risque accru des maladies coronariennes (Lapidus et al., 1984). Dans la même période, plusieurs études publiées par Kissebah et coll. ont corroboré ces observations en démontrant que l'obésité abdominale est un facteur de risque lié aux altérations métaboliques, lesquelles augmentent le risque de diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (Kissebah, Freedman, & Peiris, 1989; Kissebah et al., 1982; Peiris et al., 1989).

Avec le développement des technologies d'imagerie comme la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'étude de la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux a pris un essor. Il est depuis possible de distinguer le tissu adipeux, les tissus maigres et le tissu osseux; il est aussi possible de différencier et quantifier avec précision la distribution et la quantité de ceux-ci (Ferland et al., 1989; Sjostrom, Kvist, Cederblad, & Tylen, 1986; Tokunaga, Matsuzawa, Ishikawa, & Tarui, 1983). Depuis, de plus en plus d'études ont investigué l'association entre la masse grasse abdominale sous-cutanée, la masse grasse viscérale et les différents indicateurs de la santé (Despres et al., 1990; Despres et al., 1989; Patel & Abate, 2013; Pouliot et al., 1992; Sato et al., 2017). L'association entre la masse grasse viscérale et la santé cardiométabolique sera discutée en détail dans la section intitulée *obésité et complications cardiométaboliques*.

### **1.3.2 Résistance à l'insuline**

L'obésité est à la base des complications cardiométaboliques (Nichols et al., 2017). Toutefois, la résistance à l'insuline est au cœur du problème (Shulman, 2014). En effet, il a été démontré que la résistance à l'insuline est impliquée dans toutes les altérations au niveau

du métabolisme du glucose et des lipides, ainsi que la gestion de la pression artérielle (Brunzell et al., 2008). De plus, elle est à l'origine du syndrome métabolique, lequel est associé à un risque accru de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de mort prématurée (Roberts, Hevener, & Barnard, 2013). Par conséquent, nous allons porter un intérêt particulier à la résistance à l'insuline dans les sections suivantes. Nous allons plus particulièrement définir ce qu'est la résistance à l'insuline du point de vue cellulaire et clinique. Nous allons par la suite présenter les différents tests et méthodes pour la diagnostiquer. Finalement, nous traiterons de la physiopathologie de cette condition et des différents mécanismes qui lui sont associés. Toutefois, avant d'aborder la notion de la résistance à l'insuline, nous devons impérativement aborder quelques concepts de base associés au métabolisme et à l'homéostasie du glucose.

#### a) *Métabolisme du glucose*

Fourni par l'alimentation, le glucose est une molécule énergétique essentielle pour le bon fonctionnement de l'organisme. Contrairement aux cellules musculaires et adipeuses qui peuvent utiliser les acides gras comme carburant de substitution, les neurones utilisent exclusivement le glucose comme substrat énergétique, ce qui requiert un apport régulier en glucose (Ferre, 2005). Chez les individus en bonne santé, la concentration de glucose dans le sang varie entre 3,9 et 5,5 mmol/L<sup>-1</sup> (OMS, 1999). Les concentrations doivent être régulées de façon précise pour qu'elles soient suffisamment élevées afin d'éviter les hypoglycémies, ces dernières pouvant causer des dommages au cerveau (Auer, 2004; Cryer, 2007). De plus, une bonne gestion de la glycémie permet d'éviter l'hyperglycémie chronique, laquelle est associée à un risque accru de complications macro- et micro-vasculaires (Gerich, 2000). Plusieurs organes et mécanismes endogènes sont impliqués dans la gestion de la glycémie. Le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le pancréas sont les principaux tissus impliqués dans la régulation de métabolisme du glucose. De plus, certaines hormones glucorégulatrices sont impliquées : hormones incrélines (GLP-1, GIP), hormones de l'antéhypophyse (GH et ACTH), hormones du cortex surrénalien (Glucocorticoïdes),

hormones médullosurrénales (Adrénaline) et hormones de la thyroïde (T3 et T4). Toutefois, leurs effets sur l'homéostasie du glucose ne sont pas instantanés (Gerich, 2000).

#### *b) Foie et métabolisme du glucose*

Le foie est un des principaux organes impliqués dans la régulation de l'homéostasie du glucose (Postic, Dentin, & Girard, 2004; Raddatz & Ramadori, 2007). En effet, la majeure partie du glucose circulant dans le sang, et qui n'est pas le résultat de la digestion des aliments, provient du foie (Kim, Zheng, Walker, Kapatos, & Zhang, 2017; Petersen, Vatner, & Shulman, 2017). Le foie contient des quantités importantes de glycogène (forme stockée du glucose) stockées et disponibles pour la mise en circulation rapide afin de maintenir la glycémie (Petersen et al., 2017; Rui, 2014). Il est ainsi capable de synthétiser de grandes quantités de glucose à partir de substrats tels que le lactate, les acides aminés, et le glycérol libéré par d'autres tissus (Petersen et al., 2017). Le foie intervient principalement pour assurer le maintien de la glycémie au cours des périodes de jeûne. Deux principales voies sont utilisées afin d'assurer la production du glucose, soit la glycogénolyse (processus par lequel le glycogène présent dans le foie est transformé en glucose à destination du sang) et la glycolyse (processus par lequel le glucose est dégradé et transformé en énergie) (Petersen et al., 2017).

#### *c) Muscle squelettique et métabolisme du glucose*

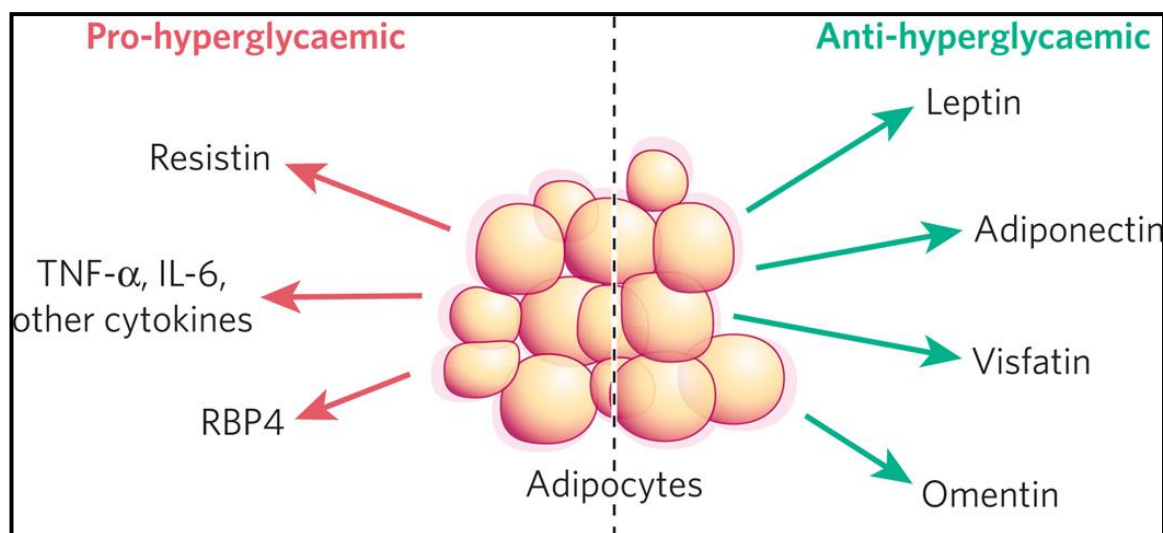
Contrairement au foie, le muscle squelettique n'a pas la capacité de produire et libérer du glucose dans la circulation sanguine. Toutefois, sa capacité à capter rapidement, et en grande quantité, le glucose circulant est essentiel pour faire face aux pics de glycémie suite à un repas (Saltiel & Kahn, 2001). Le muscle squelettique est également impliqué dans l'homéostasie du glucose par la libération d'acides aminés et le lactates dans la circulation sanguine, lesquels sont utilisés par le foie pour la synthèse du glucose (mise en réserve du glucose) via la glycogénogenèse hépatique (Rui, 2014). Le muscle squelettique peut également utiliser le glucose, les acides gras et les corps cétoniques (Argiles, Campos,

Lopez-Pedrosa, Rueda, & Rodriguez-Manas, 2016). En cas de besoins d'énergie, le muscle possède normalement des quantités importantes de glycogène stocké, de petites quantités de triglycérides, ainsi qu'une grande quantité de protéines, lesquelles pourraient être dégradées pour subvenir aux besoins énergétiques selon le type d'activité effectué (Gejl et al., 2017; Vanhatalo et al., 2016). Au repos, le muscle squelettique utilise principalement les acides gras comme source d'énergie primaire. Dans d'autres cas où les besoins énergétiques doivent être comblés rapidement (effort physique soudain), le muscle squelettique utilise principalement le glucose produit soit à partir de la phosphorylation des réserves de glycogène (action effectuée par la glycogénolyse), soit à partir de la circulation sanguine ou tous les deux ensembles.

*d) Tissu adipeux et métabolisme du glucose*

Historiquement, le tissu adipeux était considéré seulement comme un dépôt de stockage d'énergie (Choe, Huh, Hwang, Kim, & Kim, 2016). Toutefois, il a été démontré qu'en situation de bilan énergétique adéquat, seulement environ 10% à 15% de glucose postprandial sont captés par le tissu adipeux et stockés sous forme de triglycérides (Kahn, 1996). En cas de besoin d'énergie, la lipolyse du tissu adipeux convertit les triglycérides en acides gras libres et en glycérol, lesquels vont être utilisés par le foie et le muscle comme des substrats pour produire de l'énergie. Depuis les années 1990, et suite à la découverte de la leptine et ses implications dans les changements de l'état nutritionnel, le tissu adipeux est reconnu comme un organe endocrine actif impliqué dans la modulation de l'homéostasie du glucose (Friedman, Leibel, & Bahary, 1991; Lanthier & Leclercq, 2014). D'autres cytokines, hormones et peptides sécrétés par les adipocytes, collectivement appelés les adipokines, ont également été identifiés dans les années 2000. Leurs rôles dans le contrôle de l'homéostasie du glucose ont été largement étudiés depuis (Rondinone, 2006) (Figure 10).





**Figure 10. Les adipokines impliqués dans l'homéostasie du glucose**  
*Tiré de (Rosen & Spiegelman, 2006)*

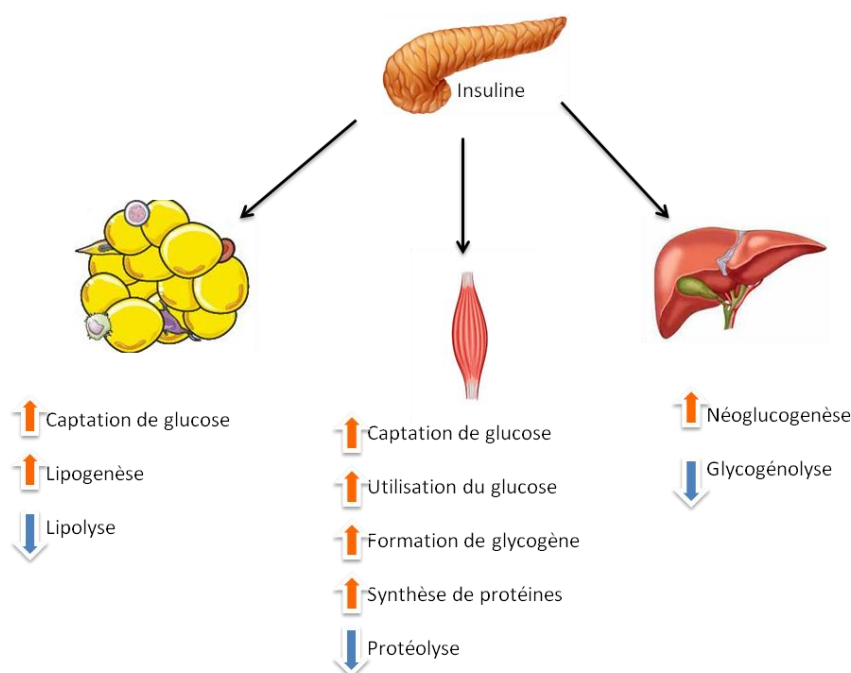
#### *e) Pancréas et métabolisme du glucose*

Avec ces hormones glucorégulatrices, l'insuline et le glucagon, le pancréas est un organe clé dans le maintien de l'homéostasie du glucose. Les propriétés physiologiques, le mode de libération et les actions métaboliques de ces hormones, ainsi que leurs rôles dans le maintien de l'homéostasie du glucose, seront présentées dans la section ci-dessous.

#### *Insuline et homéostasie du glucose*

Depuis toujours, l'insuline a été reconnue comme la seule hormone des cellules bêta-pancréatiques pour abaisser les concentrations sanguines de glucose (Roder, Wu, Liu, & Han, 2016). L'insuline, une petite protéine composée de deux chaînes de polypeptides contenant 51 acides aminés, est une hormone anabolisante clé sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie et des acides aminés après l'ingestion d'un repas. Comme beaucoup d'hormones, l'insuline exerce ses actions en se liant à des récepteurs spécifiques présents sur des cellules du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux. Son action principale est de stimuler la captation du glucose de trois façons : 1) elle stimule les tissus périphériques sensibles à l'insuline, principalement le muscle squelettique, pour augmenter

leur captation du glucose, 2) elle agit sur le foie pour stimuler la glycogénèse et 3) elle inhibe simultanément la sécrétion du glucagon par les cellules alpha pancréatiques, signalant ainsi au foie d'arrêter la production de glucose par glycogénolyse et néoglucogénèse. Les autres actions de l'insuline comprennent la stimulation indirecte de la promotion de stockage des triglycérides dans les adipocytes, la promotion de la synthèse des protéines dans le foie et le muscle et la prolifération de la croissance cellulaire (Cryer, 1992) (Figure 11).



**Figure 11. Actions de l'insuline au niveau des tissus cibles**  
Adapté de Cryer (1992)

### *Glucagon et homéostasie du glucose*

Le glucagon est une hormone catabolique clé composée de 29 acides aminés. Elle est sécrétée par les cellules alpha du pancréas. Découvert pour la première fois dans les années 1950 (Roder et al., 2016), le glucagon était décrit comme une hormone antagoniste à l'insuline. Elle joue un rôle majeur dans le maintien de la glycémie pendant les périodes de jeûne en stimulant la production hépatique du glucose (Unger, 1971). En effet, lorsque les taux plasmatiques de glucose baissent en dessous de la normale (le cas échéant lors de l'hypoglycémie; taux de glucose plasmatique  $\leq 3.9$  mmol/L; (Balijepalli et al., 2017)), la

sécrétion de glucagon augmente; ce qui entraîne la production de glucose hépatique et le retour du glucose plasmatique dans les valeurs normales (Roder et al., 2016).

L'insuline et le glucagon sont des puissants régulateurs de la glycémie. Toutefois, à la fin des années 80 et depuis les années 90 d'autres hormones glucorégulatrices ont été identifiées et leurs implications dans l'homéostasie du glucose ont été étudiées. La section suivante mettra l'accent sur certaines de ces hormones glucorégulatrices.

#### *Amylin et homéostasie du glucose*

L'amylin, un peptide de 37 acides aminés, a été découverte en 1987 à partir de dépôts amyloïdes pancréatiques des îlots de langerhans (Brissova et al., 2005). Il s'agit d'une hormone neuroendocrine co-exprimée et co-sécrétée avec l'insuline par les cellules bêta-pancréatiques en réponse à des stimuli nutritionnels (Koda et al., 1992; Moore & Cooper, 1991). Des études ont démontré que les concentrations plasmatiques d'insuline et d'amylin varient de la même façon, soit avec de faibles concentrations en période de jeûne et des augmentations en réponse à un apport nutritionnel (Fineman et al., 2002). Certaines études ont démontré que l'amylin possède des propriétés physiologiques complémentaires à celles de l'insuline pour maintenir l'homéostasie du glucose (Heise et al., 2004; Weyer, Maggs, Young, & Kolterman, 2001). Premièrement, elle supprime la sécrétion de glucagon postprandiale, diminuant ainsi la production de glucose hépatique (Heise et al., 2004; Weyer et al., 2001). Deuxièmement, elle ralentit la vitesse à laquelle les éléments nutritifs sont transférés de l'estomac à l'intestin grêle afin de favoriser l'absorption des nutriments (Samsom et al., 2000) (Figure 12).

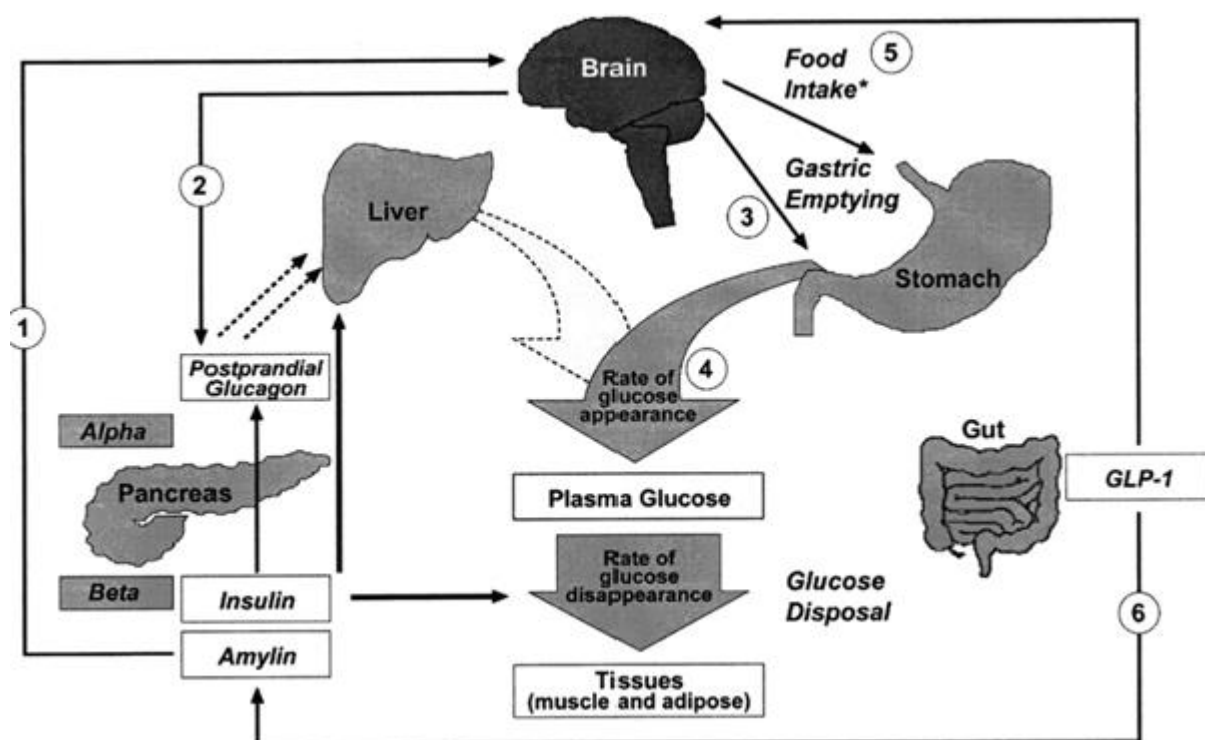


Figure 12. Le modèle multi-hormonal impliqué dans l'homéostasie du glucose (postprandial, individu non-diabétique)

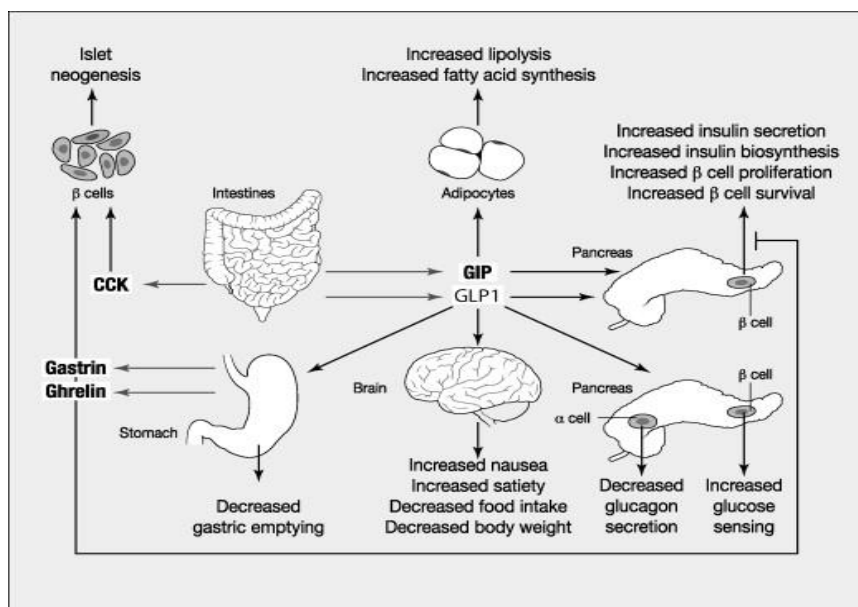
Tiré de Aronoff et coll. (2004)

### *Incrétines GIP et GLP-1 et homéostasie du glucose*

En 1967, Perley et Kipnis ont démontré que les concentrations d'insuline libérée dans la circulation sanguine étaient plus élevées après un repas qu'après une dose de glucose perfusée par voie intraveineuse. Cet effet, appelé « effet incrétine », suggère que des signaux provenant de l'intestin interviennent dans la régulation hormonale de la glycémie (Perley & Kipnis, 1967). Depuis, plusieurs hormones incrétines ont été identifiées (Drucker & Nauck, 2006; W. Kim & Egan, 2008). Toutefois, le GIP (*Gastric inhibitory polypeptide*) et le GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) restent les deux hormones dominantes dans l'homéostasie du glucose (Baggio & Drucker, 2007; Edholm et al., 2009; Seino, Fukushima, & Yabe, 2010). Le GIP est principalement impliqué dans la stimulation de la sécrétion d'insuline et la régulation du métabolisme des lipides (Yip & Wolfe, 2000). Le GLP-1 quant à lui, est sécrété dans des quantités plus importantes et il a des propriétés physiologiques plus diversifiées (Nauck et al., 1993). En effet, sécrétée par les cellules L trouvées principalement

dans l'iléon (la partie finale de l'intestin grêle) et le côlon, le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline lorsque les concentrations plasmatiques de glucose sont élevées. Le GLP-1 agit sur le pancréas. Il active directement les récepteurs des GLP-1 dans les cellules bêta du pancréas ou indirectement par l'intermédiaire de nerfs sensoriels pour stimuler la sécrétion d'insuline d'une manière glucose-dépendante, tout en inhibant la sécrétion du glucagon (Nauck, Holst, Willms, & Schmiegel, 1997; Perfetti & Merkel, 2000). Le GLP-1 est également impliqué dans la régulation de la vidange gastrique, peut-être par la signalisation des récepteurs des GLP-1 dans le cerveau et par la stimulation des voies efférentes du nerf vague (Drucker, 2001; Nauck et al., 2002).

Fait intéressant, l'administration du GLP-1 démontre qu'il est impliqué dans la régulation de l'alimentation (via le contrôle de l'appétit) (Turton et al., 1996), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la captation du glucose (Zander, Madsbad, Madsen, & Holst, 2002), ainsi que la prolifération et la préservation de la fonction des cellules bêta (Drucker, 2003) (Figure 13).



**Figure 13. Actions des hormones gastro-intestinales sur les tissus clés du contrôle de l'homéostasie du glucose**

*Tiré de Girard (2008)*

Le GLP-1 est de plus en plus utilisé comme un agent antihyperglycémiant pour la gestion de la glycémie et le traitement du diabète type 2 (Drucker & Nauck, 2006; Green, Gault, O'Harte F, & Flatt, 2004; Morales, 2011). Les essais cliniques ont démontré qu'une perfusion continue sous-cutanée ou par intraveineuse permet de prolonger l'effet incrétine des GLP-1 comparativement à des injections uniques ou répétées, ceci en raison de leur dégradation rapide par les dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Ainsi, les recherches récentes ont développé une nouvelle classe de médicaments, soit les inhibiteurs de DPP-4 (Tella & Rendell, 2015). Ces médicaments inhibent l'action des DPP-4, ce qui prolonge la demi-vie plasmatique des GLP-1 et améliore le contrôle glycémique (Filippatos, Panagiotopoulou, & Elisaf, 2014).

En guise de conclusion pour cette partie sur le métabolisme et l'homéostasie du glucose chez les individus non-résistants à l'insuline, nous notons que le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le pancréas sont les principaux organes impliqués dans le contrôle glycémique, soit par leur capacité à libérer ou à stocker le glucose. Ces actions sont assurées soit par la glycogénolyse et la glycolyse ou par la néoglucogenèse et la glycogénogenèse, lesquelles sont déclenchées soit par l'insuline ou par le glucagon. D'autre part, il a été démontré que le contrôle glycémique est beaucoup plus complexe pour être un phénomène bi-hormonal (Arnlov, Ingelsson, Sundstrom, & Lind, 2010). D'autres hormones glucorégulatrices telles que l'amylin, le GIP et le GLP-1 ont également été identifiées (Seino et al., 2010). Ces dernières ont été impliquées dans l'homéostasie du glucose (Girard, 2008). Ainsi, des déficiences ou des anomalies dans ces hormones glucorégulatrices et leurs mécanismes d'action causent des altérations dans le métabolisme du glucose. Une des complications les plus étudiées liées à ces altérations du métabolisme du glucose est la résistance à l'insuline. En fait, l'action de l'insuline sur les différents organes cibles mentionnés ci-dessus en réponse physiologique appropriée passe par plusieurs mécanismes de signalisation intracellulaire. L'altération de ces mécanismes, par l'intermédiaire de plusieurs facteurs, provoque une résistance à l'insuline. Sans traitement ou changements de

style de vie, les personnes atteintes d'une résistance à l'insuline vont généralement développer un pré-diabète puis un diabète de type 2. Afin de minimiser les risques de pré-diabète et de diabète de type 2, une compréhension de la pathophysiologie de la résistance à l'insuline est nécessaire.

### **1.3.2.1 Définition de la résistance à l'insuline**

D'un point de vue cellulaire, la résistance à l'insuline se traduit par une cascade de signalisation induite par l'insuline de plus faible intensité et donc une réponse cellulaire déficiente (Lebovitz, 2001). D'un point de vue clinique, cela implique qu'une plus grande quantité d'insuline doit rejoindre les tissus cibles pour maintenir une glycémie dans les valeurs normales. En résumé, la résistance à l'insuline est l'incapacité d'une concentration normale d'insuline à produire une réponse biologique normale (Lebovitz, 2001).

Tel que mentionné plus haut dans le texte, la résistance à l'insuline est au centre d'un ensemble de complications métaboliques. Elle est également significativement associée au profil athérogène, pro-thrombotique et inflammatoire que l'on retrouve chez les individus à risque de pré-diabète, de diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (Leiter et al., 2011; Reaven, 2005).

### **1.3.3 Pré-diabète**

Le pré-diabète est une complication métabolique résultante de plusieurs facteurs de risque tels que l'obésité et la résistance à l'insuline (Neeland et al., 2012; Weiss et al., 2003). Il est également un facteur de risque associé à diverses complications cardiométaboliques, particulièrement le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Grundy, 2012). Le pré-diabète se caractérise par une altération de la glycémie à jeun et/ou une intolérance au glucose (Abdul-Ghani, Sabbah, et al., 2006; Abdul-Ghani, Tripathy, & DeFronzo, 2006). Plusieurs critères ont été proposés afin de diagnostiquer les individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun et ceux ayant une intolérance au glucose (CDA, 2013; OMS, 2006 ; ADA, 2003). Un test de glycémie à jeun ainsi qu'un test d'hyperglycémie provoquée par

voie orale sont requis pour classifier les individus selon leur état de tolérance au glucose (CDA, 2013). Le tableau 6 est une adaptation de l'Association canadienne de diabète et l'Association américaine de diabète pour l'identification des individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun et d'une intolérance au glucose ou les deux combinées en se basant sur les valeurs de la glycémie à jeun et le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (CDA, 2013; ADA, 2012).

**Tableau 6. Critères diagnostique de glycémie à jeun anormale et d'intolérance au glucose**

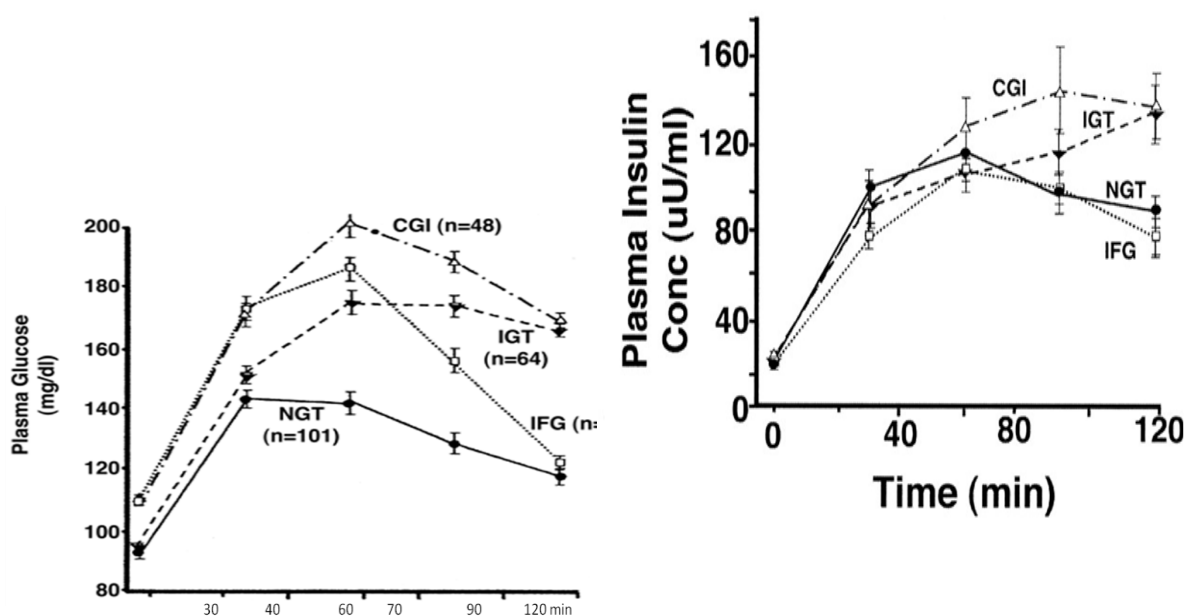
État	Glycémie à jeun (mmol/l)	Glycémie 2h-OGTT (mmol/l)
Glucose à jeun anormal	$6.1 \text{ mmol/l} \leq [\text{Glucose à jeun}] < 7 \text{ mmol/l}$	$[\text{Glucose 2h-OGTT}] < 7.8 \text{ mmol/l}$
Intolérance au glucose	$[\text{Glucose à jeun}] < 7 \text{ mmol/l}$	$7.8 \text{ mmol/l} \leq [\text{Glucose 2h-OGTT}] < 11 \text{ mmol/l}$
Glucose à jeun anormal / intolérance au glucose combiné	$5.6 \text{ mmol/l} \leq [\text{Glucose à jeun}] < 7 \text{ mmol/l}$	$7.8 \text{ mmol/l} \leq [\text{Glucose 2h-OGTT}] < 11 \text{ mmol/l}$
Tolérance au glucose normale	$[\text{Glucose à jeun}] < 5.6 \text{ mmol/l}$	$[\text{Glucose 2h-OGTT}] < 7.8 \text{ mmol/l}$

Adapté de *Santaguida et coll. (2013)*

Les études qui se sont intéressées aux anomalies physiopathologiques sous-jacentes associées au développement d'une altération de la glycémie à jeun et d'une intolérance au glucose ont démontré que les deux conditions sont associées à un état d'insulinorésistance et à une dérégulation de la sécrétion d'insuline (Abdul-Ghani, Sabbah, et al., 2006; Qiao, Lindstrom, Valle, & Tuomilehto, 2003). Cependant, il a été démontré que le site de résistance à l'insuline et la dérégulation de la sécrétion d'insuline diffèrent entre les individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun et d'une intolérance au glucose (Abdul-Ghani, Sabbah, et al., 2006; Qiao et al., 2003). En effet, les personnes ayant une altération de la glycémie à jeun ont principalement une résistance à l'insuline hépatique et une sensibilité à l'insuline musculaire normale. Contrairement aux individus atteints d'une



intolérance au glucose qui, pour leur part, présentent une sensibilité à l'insuline hépatique réduite et une résistance à l'insuline musculaire modérée à sévère. En ce qui concerne les individus ayant à la fois une altération de la glycémie à jeun et une intolérance au glucose, ils manifestent à la fois une résistance à l'insuline musculaire et hépatique (Abdul-Ghani, Tripathy, et al., 2006; Qiao et al., 2003). De plus, chez les individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun, la réponse insulinémique au glucose ingéré par voie orale est réduite pendant les 30 premières minutes et normale entre 60 et 120 min (Abdul-Ghani, Tripathy, et al., 2006). Néanmoins, sur une période de 120 minutes, la réponse insulinique moyenne est comparable chez les individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun et ceux ayant une tolérance au glucose normale (NGT) (Abdul-Ghani, Tripathy, et al., 2006). Finalement, les individus atteints d'intolérance au glucose ont une réponse insulinique réduite pendant les premières 30 min suite à l'ingestion de glucose par voie orale est réduite, et également plus élevée entre 60 et 120 min comparativement aux individus ayant une altération de la glycémie à jeun (Figure 14).



**Figure 4.** Variation des concentrations plasmatique de glucose et les réponses insulinémique au cours d'un OGTT effectué chez des individus avec IFG (Altération de la glycémie à jeun), IGT (Intolérance au glucose), NGT (Tolérance au glucose normale), ou IFG / IGT

*Tiré d'Abdul-Ghani (2006)*

Une étude du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a rapporté en 2006 que 26 % des Américains ont été diagnostiqués avec une altération de la glycémie à jeun. Alors que seulement 15 % avaient une intolérance au glucose (CDC, 2006). Selon d'autres études, cette prévalence varie considérablement en fonction de l'ethnicité, du sexe et de l'âge (Cowie et al., 2006). D'autre part, des données longitudinales ont démontré que, sur une période de 3 à 5 ans, 25 % des individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun et d'intolérance au glucose ont développé un diabète de type 2, tandis que 50 % sont demeurés normo-glycémiques et 25 % sont passés d'un état d'altération de la glycémie à jeun ou d'intolérance au glucose à normo-glycémiques (Gabir et al., 2000b; Shaw et al., 1999; Stern, Williams, & Haffner, 2002). Toutefois, dans l'étude de Nathan et coll. (2007), les individus ayant à la fois une altération de la glycémie à jeun et une intolérance au glucose avaient 2 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 comparativement aux personnes ayant une seule condition (Nathan et al., 2007). D'autres données scientifiques ont également démontré que les individus atteints d'une altération de la glycémie à jeun avaient 1,48 et 1,66 fois plus de risque de mortalité toutes causes confondues et de maladies cardiovasculaires par rapport à leurs homologues ayant une tolérance glycémique normale (Edelstein et al., 1997; Younis et al., 2017)

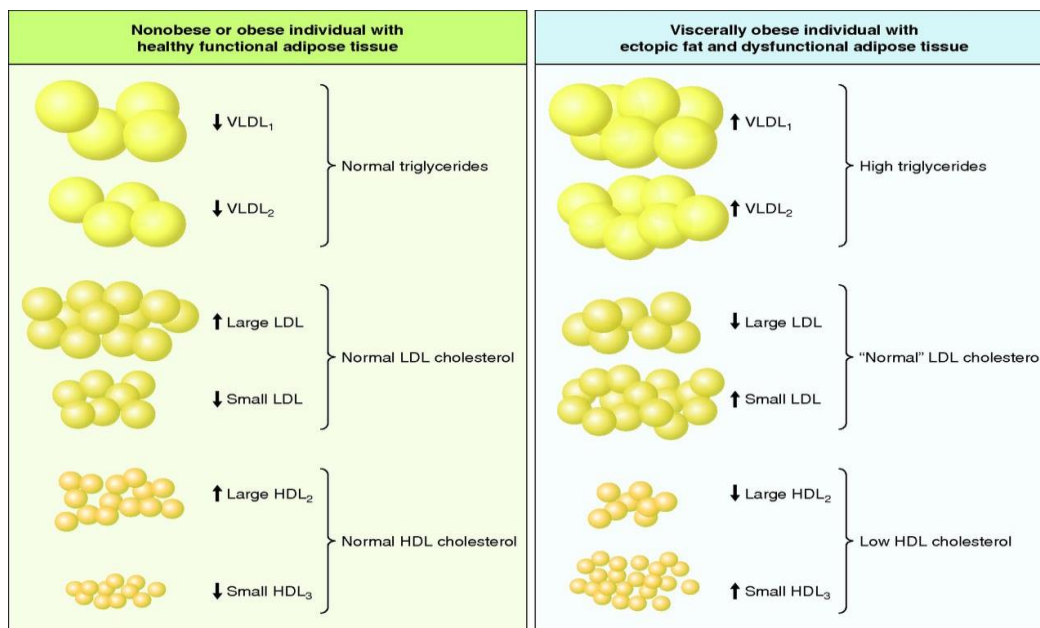
D'autre part, les études qui ont cherché à identifier les facteurs de risque associés à l'hyperglycémie ont démontré qu'au-delà des anomalies pathophysiologiques sous-jacentes, telles que la résistance à l'insuline périphérique et hépatique et la sécrétion d'insuline altérée (Abdul-Ghani, Tripathy, et al., 2006), des facteurs non-physiologiques différentiels pourraient contribuer au développement de chacune de ces conditions (Ahmed, Waslien, Al-Sumaie, Prakash, & Allafi, 2013; Alexopoulou et al., 2014; Asadollahi, Delpisheh, Asadollahi, & Abangah, 2015; Bermudez et al., 2016; Khambalia et al., 2011; Mirbolouk et al., 2016; Mohan, Shanthirani, & Deepa, 2003; Yun et al., 2010; Zhao et al., 2015). Cependant, la majorité de ces études se sont intéressées au pré-diabète en tant que « concept unique ». Autrement dit, la plupart de ces études n'ont pas considéré les deux conditions,

soit l'altération de la glycémie à jeun et l'intolérance au glucose comme étant différentes physiologiquement et cliniquement. De même, plusieurs de ces études n'ont pas investigué les facteurs de risque associés à la combinaison de deux conditions comparativement à ceux ayant une intolérance au glucose normale. Le fait de les considérer ensemble plutôt que séparément limite beaucoup notre compréhension de chaque condition isolée et la meilleure façon de les prendre en charge. D'autres études sont nécessaires pour investiguer cette voie.

### **1.3.4 Dyslipidémie athérogène**

La dyslipidémie est une condition complexe caractérisée par : 1) des niveaux élevés de triglycérides, 2) faibles niveaux de HDL-cholestérol, 3) des niveaux relativement normaux de cholestérol total, 4) des LDL-cholestérol et des particules de LDL (Apolipoprotéine B) plus petites et plus denses que la normale (Manjunath, Rawal, Irani, & Madhu, 2013) (Figure 15). Ces caractéristiques sont fréquemment observées chez les individus obèses, particulièrement ceux ayant une accumulation importante de masse grasse viscérale (Lovegrove, 2002; Scarsella & Despres, 2003) et les personnes âgées (Goh, Tong, Mok, & Said, 2007; Park et al., 2015).

Il a été démontré que chaque composante de la dyslipidémie décrite ci-dessus pourrait contribuer indépendamment, ou avec d'autres facteurs, au développement de l'athérosclérose (Despres & Lemieux, 2006). Parmi les composantes de la dyslipidémie, le taux élevé de cholestérol total joue un rôle important dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose, ainsi que les conséquences cliniques telles que l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies vasculaires périphériques et l'insuffisance cardiaque (Brunzell et al., 2008). Toutefois, il est important de noter que les taux élevés de cholestérol total reflètent en fait les concentrations des différentes lipoprotéines circulant dans le sang (Tchernof & Despres, 2013). Les LDL-cholestérol (principaux transporteurs du cholestérol plasmatique) sont reconnus pour être les plus athérogènes (Brunzell et al., 2008).



**Figure 15. Variations du profil lipidique dans chez les individus**

*Tiré de Tchernof et coll. (2013)*

À ce sujet, des études moléculaires et cliniques ont démontré que le taux élevé de LDL-cholestérol est un facteur de risque majeurs de maladies cardiovasculaires, particulièrement chez les individus ayant une résistance à l'insuline ou un diabète de type 2 (Lee et al., 2006; Turner et al., 1998). Cependant, il semble que les particules plus petites de LDL-cholestérol, appelées LDL-cholestérol denses, sont les plus athérogènes (El Harchaoui et al., 2007; Mora et al., 2007). Par conséquent, la mesure des concentrations et de la taille des LDL-cholestérol permettrait de mieux évaluer le risque de maladies cardiovasculaires (Lamarche et al., 1997).

L'état de dyslipidémie est aussi caractérisé par des taux élevés d'ApoB-100 (Contois et al., 2009). Ces dernières se trouvent au niveau : 1) des chylomicrons (produites après un repas et associées au processus d'absorption des lipides par les tissus adipeux), 2) des VLDL (produites par le foie, elles fournissent des acides gras libres aux tissus et servent comme porteurs des triglycérides circulant dans le sang), 3) des IDL (des lipoprotéines de densité intermédiaire responsables du transport du cholestérol et des triglycérides circulant dans le sang), et 4) des LDL-cholestérol et des lipoprotéine(a). Plusieurs études ont démontré que la mesure de l'ApoB est un meilleur prédicteur de risque de maladies cardiovasculaires que les

concentrations de LDL-cholestérol (Contois et al., 2009; Lamarche et al., 1996; Walldius et al., 2001). Des études ont également suggéré que la mesure d'ApoB est un moyen plus efficace pour évaluer le risque de maladies cardiovasculaires après la réduction des taux de LDL-cholestérol suite à une intervention (Contois et al., 2009; Gotto et al., 2000).

L'état de dyslipidémie est également caractérisé par de faibles concentrations de HDL-cholestérol (Manjunath et al., 2013; Musunuru, 2010). Généralement, les HDL-cholestérol protègent contre l'athérosclérose en raison de leur capacité à promouvoir le transport du cholestérol des parois des vaisseaux vers le foie (processus appelé transport inverse du cholestérol) (Marcil, O'Connell, Krimbou, & Genest, 2004). Les HDL-cholestérol possèdent également des propriétés anti-inflammatoires (Kaji, 2013), lesquelles pourraient protéger contre l'oxydation des LDL-cholestérol dans la paroi des artères (Barter et al., 2004; Brewer, 2004; Forrester & Shah, 2006).

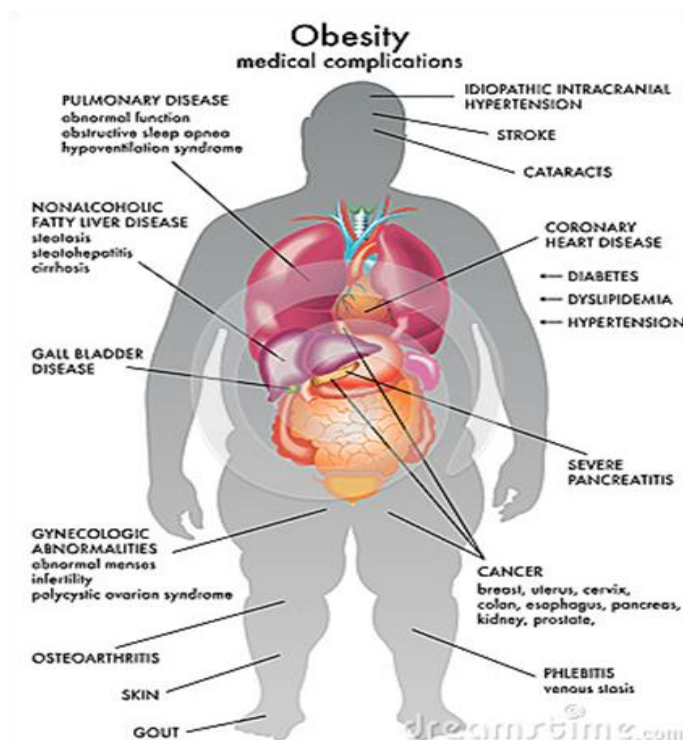
Pour conclure, l'obésité abdominale et l'accumulation excessive de graisse viscérale sont généralement associées à un état de dyslipidémie athérogène (Chan, Barrett, & Watts, 2004). Tel que démontré ci-haut, cet état est caractérisé par des taux élevés de cholestérol total, de triglycérides, de LDL-cholestérol, de VLDL-cholestérol, de chylomicrons et d'ApoB ainsi que par de faibles taux de HDL-cholestérol (Manjunath et al., 2013; Musunuru, 2010). Les individus présentant une combinaison de ces composantes sont plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires (Despres & Lemieux, 2006). Pour ces individus, une évaluation de risque global, suivie par une stratégie visant le traitement de ces composantes est nécessaire afin de réduire le risque de développer des complications cardiométaboliques. Fait intéressant, selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, une perte de poids de 10 kg chez des individus obèses entraînerait une diminution de l'ordre de 15 % et de 30 % des LDL-cholestérol et des triglycérides plasmatiques, ainsi qu'une augmentation de 8 % des HDL-cholestérol (INSERM, 2006). Les divers effets de la perte de poids sur la santé cardiométabolique seront discutés en détail plus loin dans cette thèse.

### **1.3.5 Pression artérielle élevée**

La pression artérielle élevée est un facteur de risque indépendant associé aux complications cardiovasculaires, telles que l'hypertrophie du ventricule gauche, les arythmies auriculaires, l'insuffisance cardiaque et les maladies cardiaques ischémiques (Black, 2003). La présence d'autres facteurs de risque tels que la résistance à l'insuline ou le syndrome métabolique potentialise les effets délétères de la pression artérielle élevée sur les organes cibles et le risque des maladies cardiovasculaires (Despres & Lemieux, 2006; Wilson, D'Agostino, Parise, Sullivan, & Meigs, 2005). Le lien entre la pression artérielle élevée et l'obésité a été largement étudié. Des études scientifiques ont démontré que les personnes obèses présentent généralement une pression artérielle de repos plus élevée comparativement aux individus de poids de santé (Rahmouni, Correia, Haynes, & Mark, 2005). D'autres études ont également rapporté des associations positives entre la graisse viscérale, la circonférence de taille et la pression artérielle systolique et diastolique de repos (Hayashi et al., 2003; Thomas et al., 2000). Les mécanismes physiologiques expliquant l'association entre l'obésité et l'hypertension ne sont pas complètement élucidés et impliquent plusieurs systèmes, y compris les systèmes hormonal, cardiovasculaire, rénal et métabolique (Hall et al., 2003; Rahmouni et al., 2005; Sharma, 2004).

## **1.4 L'obésité et ses complications cardiométaboliques**

L'obésité est un facteur de risque associé à une multitude de problèmes de santé (Figure 16) (Diaz-Meleán et al., 2013a; l'Allemand-Jander, 2010). La contribution de l'obésité dans le développement de certaines de ses complications cardiométaboliques en lien avec les objectifs de la présente thèse sera discutée dans les paragraphes qui suivent.



**Figure 16. Problèmes de santé associés à l'obésité**

Source : <http://bit.ly/1EK8ccH>

#### 1.4.1 Syndrome métabolique

Ce problème de santé a été rapporté et décrit pour la première fois en 1920 par Kylin (Nilsson, 2001). Le concept a par la suite évolué et changé de nom : syndrome X (Reaven, 2005), syndrome d'insulinorésistance (Haffner et al., 1992), et finalement, syndrome métabolique (Alberti & Zimmet, 1998). Depuis les dernières années, plusieurs définitions ont été proposées afin d'identifier les individus ayant le syndrome métabolique (tableau 7). Actuellement, la définition harmonisée du syndrome métabolique proposée par la Fédération internationale de diabète, l'*American Heart Association* et le *National Heart, Lung, and Blood Institute* est la plus utilisée (Alberti et al., 2009).

Malgré l'existence de plusieurs définitions et la confusion que cela peut engendrer, les différents organismes de santé sont d'accord que les caractéristiques générales de base du syndrome métabolique comprennent l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline,

l'hyperglycémie, la dyslipidémie athérogène, la pression artérielle élevée au repos, ainsi que l'état pro-inflammatoire et pro-thrombotique (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006).

La pathophysiologie du syndrome métabolique et de chacune de ses composantes est très complexe et encore à l'étude aujourd'hui. Toutefois, deux constituantes semblent être au centre du problème, soit l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline. Plus de détails concernant ces deux composantes et leurs implications dans les altérations de la santé cardiométabolique ont été discutés précédemment dans la thèse. D'autres facteurs de risque pourraient également être impliqués dans le développement du syndrome métabolique, y compris les facteurs génétiques, le vieillissement, et l'inactivité physique (Hajian-Tilaki, 2015; Wens, Dalgas, Stenager, & Eijnde, 2013).

Le syndrome métabolique est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires (Ford et al., 2002; Gami et al., 2007; Isomaa et al., 2001). En effet, selon les résultats de l'étude *Botnia* incluant plus de 4000 hommes et femmes, les individus ayant le syndrome métabolique auraient trois fois plus de risque d'avoir une maladie cardiovasculaire comparativement à ceux ne présentant pas cette condition. De plus, la même étude a démontré que la présence du syndrome métabolique était associée à une augmentation significative de la mortalité due à un événement cardiovasculaire (12 % vs 2 %) (Isomaa et al., 2001).



**Tableau 7. Définition du syndrome métabolique selon les différents organismes de santé**

	WHO (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	AACE (2003)
	Glucose intolerance, IGT or diabetes and/or insulin resistance* together with two or more of the following:	Insulin resistance (defined as hyperinsulinaemia top 25% of fasting insulin values among the non-diabetic population). Plus two of the following:	Three or more of the following five risk factors:	Three or more of the following five risk factors:
Fasting plasma glucose		$\geq 6.1$ mmol/l (110 mg/dl) but non-diabetic	$\geq 5.6$ mmol/l (100 mg/dl)	Fasting: 6.1–6.9 mmol/l (110–125 mg/dl)  2h-OGTT: 7.8–11.1 mmol/l (140–200 mg/dl)
Resting blood pressure	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg or treatment	$\geq 130/\geq 85$ mmHg	$> 130/85$ mmHg
Triglycerides	Raised plasma triglycerides:  $\geq 1.7$ mmol/l (150 mg/dl)  and/or	$> 2.0$ mmol/l (178 mg/dl)  or treatment  and/or	$\geq 1.7$ mmol/l (150 mg/dl)	1.7 mmol/l (150 mg/dl)
HDL-cholesterol	Men: $< 0.9$ mmol/l (35 mg/dl)  Women: $< 1.0$ mmol/l (39 mg/dl)	$< 1.0$ mmol/l (39 mg/dl)  or treatment	Men: $< 1.03$ mmol/l (40 mg/dl)  Women: $< 1.29$ mmol/l (50 mg/dl)	Men: $< 1.03$ mmol/l (40 mg/dl)  Women: $< 1.29$ mmol/l (50 mg/dl)
Obesity	Men: waist–hip ratio $> 0.90$  Women: waist–hip ratio $> 0.85$ and/or BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	Men: waist circumference $\geq 94$ cm  Women: waist circumference $\geq 80$ cm	Men: waist circumference $> 102$ cm  Women: waist circumference $> 88$ cm	BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>
Microalbuminuria	Urinary albumin excretion rate  $\geq 20$ µg/min or albumin: creatinine ratio  $\geq 30$ mg/g			

*Adapté d'Alberti et coll. (2006) et Strazzullo et coll. (2008)*

D'autres études observationnelles ont également démontré que le risque de maladie cardiovasculaire et de mort suite à un événement cardiaque (ou toutes causes confondues) est augmenté en présence du syndrome métabolique (Hu et al., 2004; Hunt, Resendez, Williams, Haffner, & Stern, 2004; Lakka et al., 2002). Ces résultats ont été confirmés par des essais cliniques (Hu et al., 2017; Rutter, Meigs, Sullivan, D'Agostino, & Wilson, 2005; Sattar et al., 2003). D'autre part, des études ont démontré que les individus non-diabétiques présentant un syndrome métabolique ont un risque significativement plus élevé de développer le diabète de type 2 (Wilson et al., 2005). En effet, selon Stern et coll. (2004), le risque serait 5 fois plus élevé en présence du syndrome métabolique. Cette association pourrait être expliquée par la présence systématique d'une altération du métabolisme de glucose chez les individus atteints du syndrome métabolique (Stern, Williams, Gonzalez-Villalpando, Hunt, & Haffner, 2004).

#### **1.4.2 Diabète de type 2**

L'obésité est un contributeur et un facteur de risque indépendant au développement du diabète de type 2 (Kahn, Hull, & Utzschneider, 2006). Récemment, l'OMS a rapporté que plus que 90 % des diabétiques de type 2 présentent un surplus de poids ou sont obèses (OMS, 2013). Daousi et coll. (2006) ont pour leur part rapporté que 86 % des individus diabétiques de type 2 étaient en surplus de poids ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), 52% étaient obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), et 8 % souffraient d'obésité morbide ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) (Daousi et al., 2006). Des facteurs comme l'accumulation excessive de la masse grasse abdominale (particulièrement de graisse viscérale), le vieillissement, l'inactivité physique et un mode de vie sédentaire ont également été associés à un risque élevé du diabète de type 2 (Coon, Rogus, Drinkwater, Muller, & Goldberg, 1992; Katz & Lowenthal, 1994; Olokoba, Obateru, & Olokoba, 2012; Shimokata et al., 1991). Globalement, la pathophysiologie de cette maladie est donc très complexe. Nous présentons ci-dessous un modèle conceptuel simple présentant la contribution de l'obésité dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 (Figure 17).

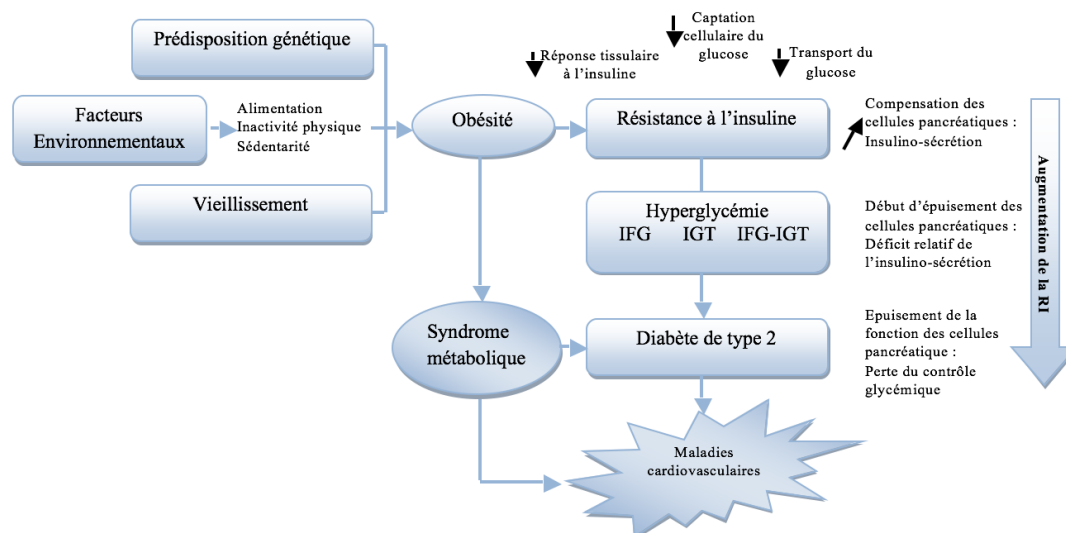


Figure 5. Interaction entre les facteurs de risque associés au développement de l'obésité

### 1.4.3 Maladies cardiovasculaires

Selon l'OMS (2012), les maladies cardiovasculaires représentent un ensemble de conditions très variées incluant les 1) cardiopathies coronariennes (touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque), 2) maladies cérébro-vasculaires (touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau), 3) artériopathies périphériques (touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes), 4) cardiopathies rhumatismales (affectent le muscle et les valves cardiaques et résultent d'un rhumatisme articulaire aigu), 5) malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance), et 6) thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, lequel est susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons). Compte tenu de leur nombre et de leur prévalence, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde avec environ 31 % de la mortalité totale (OMS, 2012). Pour leur part, l'infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont les deux maladies cardiovasculaires les plus importantes causant 7,3 et 6,2 millions des décès chez les hommes et chez les femmes, respectivement (OMS, 2012).

Plusieurs facteurs de risque sont associés à ces maladies, y compris le tabagisme, une mauvaise alimentation, la sédentarité, la consommation abusive d'alcool, le syndrome métabolique, le diabète de type 1 et de type 2, et l'obésité (OMS, 2012). Ce dernier, soit l'obésité, est reconnu comme étant un facteur de risque prédisposant aux autres facteurs de risque impliqués dans le développement des maladies cardiovasculaires (Hinnouho et al., 2015; Romero-Corral et al., 2006), mais elle est aussi un contributeur indépendant au développement des maladies cardiovasculaires (Todd Miller, Lavie, & White, 2008). En effet, il a été rapporté qu'un gain de poids entre 2 et 10 kg augmentaient significativement les risques de maladies coronariennes chez les adultes âgés de 18 à 50 ans (Haffner, 2006). De même, les résultats d'une étude prospective incluant 21 094 hommes âgés entre 40 et 84 ans ont démontré que ceux en surplus de poids et obèses avaient 43 % et 180 % plus de risque de développer une insuffisance cardiaque comparativement à leurs homologues de poids normal (Kenchiah, Sesso, & Gaziano, 2009). Plusieurs études ont également rapporté une association positive et significative entre l'IMC, les maladies coronariennes (Gupta et al., 2007; Weinstein et al., 2008) et l'insuffisance cardiaque (Kenchiah et al., 2002). À ce sujet, un suivi de 14 ans auprès de 5881 participants de l'étude de *Framingham Heart Study* a permis de démontrer que le risque d'insuffisance cardiaque augmente de 5 % pour les hommes et de 7 % pour les femmes pour chaque augmentation d'une unité d'IMC (Kenchiah et al., 2002). Les mécanismes exacts expliquant les liens entre l'obésité et les maladies cardiovasculaires sont difficiles à expliquer puisque l'obésité est généralement accompagnée d'autres facteurs de risque, tels que l'hypertension, la dyslipidémie et l'hyperglycémie.

Sur la base des observations précédentes, l'interaction entre plusieurs facteurs de risque est à l'origine des complications cardiométaboliques (Haffner, 2006). Ainsi, pour mieux prendre en charge ces complications, une identification des facteurs de risque spécifiques semble être nécessaire. Ceci permettrait de mettre en place des stratégies d'intervention adéquate. Dans la section suivante, nous allons donc nous attarder à certaines stratégies d'intervention de

gestion de l'obésité ainsi qu'à leurs effets sur la composition corporelle et le profil cardiométabolique.

### 1.5 Obésité et complications cardiométaboliques : Stratégies de prise en charge

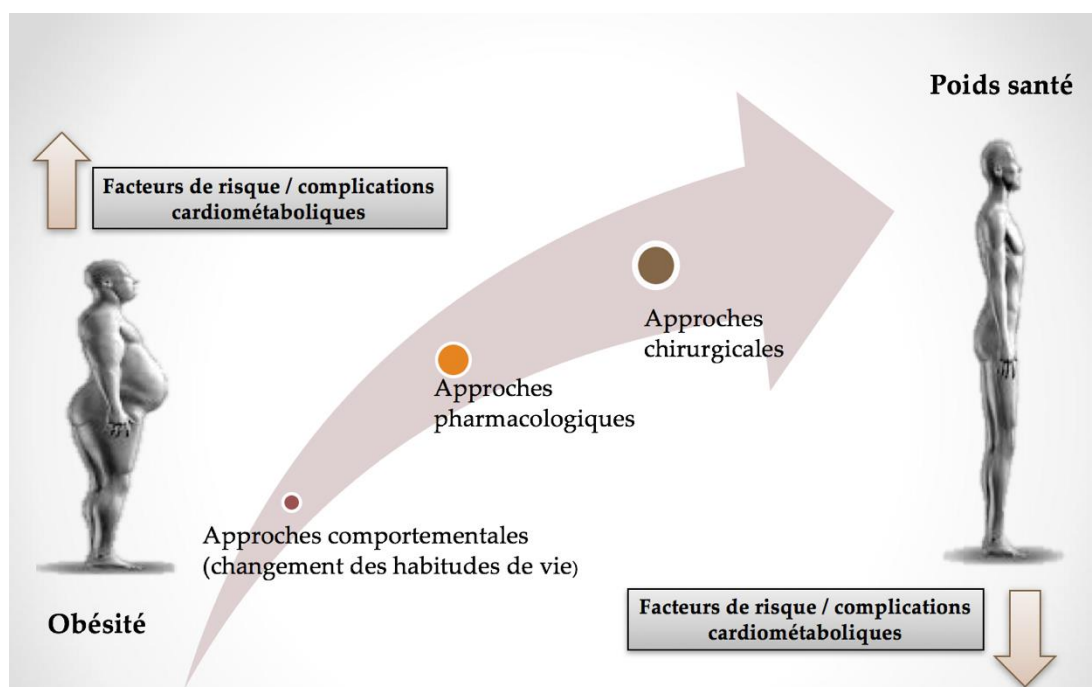


Figure 18. Stratégies d'intervention visant la perte de poids et l'amélioration du profil de santé

En raison de la hausse alarmante de la prévalence de l'obésité et de ces complications cardiométaboliques, la prévention primaire et secondaire est une préoccupation en santé publique (Dietz et al., 2015). Les stratégies d'intervention connues et proposées à ce jour sont les thérapies comportementales, les interventions nutritionnelles, l'activité physique, la médication et la chirurgie bariatrique (Sperling et al., 2015) (Figure 18). Pour les besoins de la présente thèse, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la perte de poids induite par les interventions nutritionnelles avec ou sans activité physique.

### 1.5.1 Activité physique

Le problème central à l'origine de l'obésité est un déséquilibre positif entre les apports alimentaires et la dépense énergétique totale (Hill, Wyatt, & Peters, 2012). Ainsi, pour prendre en charge l'obésité et promouvoir la perte de poids, nous n'avons pas d'autre choix que d'induire un bilan énergétique négatif. L'augmentation du niveau d'activité physique est l'une des stratégies les plus courantes pour y parvenir (Hunter, Wetzstein, Fields, Brown, & Bamman, 2000; Westerterp, 2008; Westerterp & Plasqui, 2004). Des études ont démontré qu'indépendamment de la perte de poids, un niveau élevé d'activités physiques est associé négativement aux maladies cardiovasculaires, au diabète de type 2 et à la mortalité toutes causes confondues (Haskell et al., 2007; Swift et al., 2013). De même, les études ont démontré que les individus en surplus de poids et obèses ayant des niveaux élevés d'activité physique et une meilleure capacité cardiorespiratoire ( $VO_2$  max) ont un risque plus faible de morbidité et de mortalité associé à l'obésité comparativement à leurs homologues inactifs (Blair & Brodney, 1999; Lee, Blair, & Jackson, 1999; Wei et al., 1999). En d'autres mots, indépendamment de l'effet bénéfique de l'activité physique sur la perte de poids, être plus actif pourrait protéger contre les risques pour la santé associés à l'obésité.

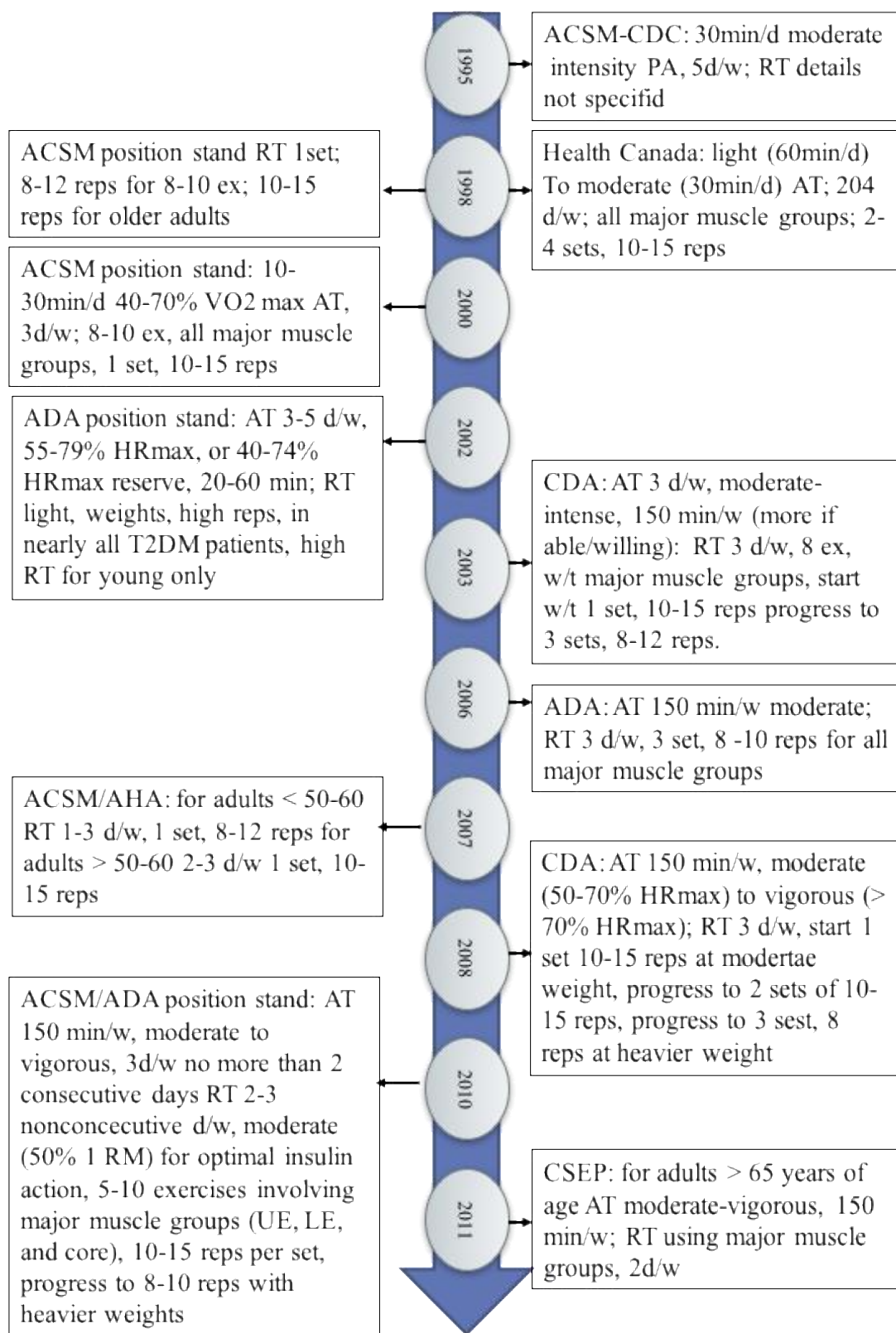
Il est souvent difficile de savoir quelle(s) composante(s) de l'activité physique (volume, intensité, fréquence, durée et type) aide (ent) le plus à la gestion du poids. Selon les lignes directrices de l'*American College of Sports Medicine* (ACSM, 2010), 150 min d'activité physique par semaine sont nécessaires pour maintenir une bonne santé. Pour prévenir le gain de poids, un individu aurait besoin de faire entre 150 et 250 min par semaine. Par contre, entre 200 et 420 min par semaine seraient nécessaires pour promouvoir une perte de poids cliniquement significative ou pour maintenir le poids perdu après une intervention de perte de poids (Donnelly et al., 2009; Haskell et al., 2007).

Nous distinguons généralement deux types d'exercices physiques structurés, soit les exercices aérobies et les exercices contre résistance. L'efficacité de ces deux types

d'exercices pour perdre du poids varie énormément d'un individu à un autre de même qu'entre les études (Chmelo et al., 2015). Toutefois, quel que soient le type d'exercice (aérobie, contre résistance ou les deux combinés), la perte de poids est généralement très modeste si ces derniers ne sont pas combinés à une diète restrictive (Donnelly et al., 2009; Swift et al., 2014; Swift et al., 2013). Dans l'ensemble, l'activité physique est une composante clé dans les plans d'intervention visant la prise en charge de l'obésité. Sur le plan clinique, s'engager dans un programme d'exercices physiques structuré, qu'elle soit de type aérobie ou contre résistance, sans accompagnement d'une restriction calorique pourrait mener à une perte de poids insignifiante (cliniquement non-significative).

Toutefois, indépendamment de la perte de poids, l'exercice physique a des répercussions importantes sur la santé générale et cardiométabolique de la personne obèse (Donnelly et al., 2004; Shaw, Gennat, O'Rourke, & Del Mar, 2006). En effet, des études ont démontré que l'adhérence à un exercice physique régulier permet d'avoir un meilleur contrôle glycémique (Larsen, Dela, Kjaer, & Galbo, 1997; Thompson et al., 2001) ainsi qu'un meilleur profil lipidique (Carroll & Dudfield, 2004; Durstine & Thompson, 2001). La pratique régulière de l'exercice physique contribue également à l'abaissement de la pression artérielle systolique et diastolique de repos (Fagard, 1999; Fagard, 1999; Whelton, Chin, Xin, & He, 2002) et par le fait même à la réduction du risque de développer des maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 (Donnelly et al., 2004).

Ainsi, sur la base de ces observations, une intervention combinant l'exercice physique à une diète restrictive est une stratégie prometteuse pour promouvoir une perte de poids et avoir une meilleure santé cardiométabolique (Goodpaster et al., 2010; Jakicic & Otto, 2005). Pour finir, nous fournissons ci-dessous un résumé de différentes recommandations fournies par les différents organismes de santé visant la prévention de prise de poids et le maintien d'une bonne santé (Figure 19). Ceci donne un aperçu général des stratégies proposées au fil des ans en lien avec l'activité physique comme moyen pour prévenir le gain et le maintien du poids ainsi que pour promouvoir une bonne santé cardiométabolique.



**Figure 19. Évolution des recommandations en matière d'activité physique pour prévenir le gain de poids corporel et le maintien d'une bonne santé**



### 1.5.2 Interventions nutritionnelles

Des études ont démontré qu'une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial permet d'améliorer la santé cardiométabolique et la santé générale (Lau et al., 2007). Afin d'atteindre cet objectif, plusieurs types d'interventions nutritionnelles ont été suggérées (Arguin et al., 2012). Parmi celles-ci, les diètes restrictives sont les plus connues (Arguin et al., 2012). D'autres interventions nutritionnelles existent mais ne sont pas présentées dans ce tableau, telles que le jeûne thérapeutique (Johnson & Drenick, 1977); la diète méditerranéenne (Kastorini et al., 2011) et la diète riche en protéines (Abete, Astrup, Martinez, Thorsdottir, & Zulet, 2010; Layman et al., 2009).

Les diètes restrictives diffèrent selon le degré de restriction calorique (légère vs modérée vs sévère) et selon la composition en macronutriments (Johnstone, 2007). La *U.S. Department of Agriculture's* recommande une diète sécuritaire contenant 7 différents macronutriments essentiels afin d'avoir une santé optimale : protéines : 10 % à 35 %, glucides : 40 % à 45 %, lipides : 20 % à 35 %, gras saturés : < 10 %, cholestérol : < 300 mg/j, fibres : homme : > 30 g/j et femme : > 25 g/j, et sodium : < 2400 mg/j (USDA, 2005). En général, la majorité des diètes restrictives peuvent aider à perdre du poids corporel (Abete, Parra, & Martinez, 2008; Abete, Parra, Zulet, & Martinez, 2006; Clifton, 2008; Foreyt et al., 2009; Strychar, 2006). Toutefois, leur efficacité sur la composition corporelle et le profil de santé dépend en partie de la sévérité de la diète et de sa composition en macronutriments (Chaston & Dixon, 2008; Johnstone, 2007).

#### 1.5.2.1 Effet sur la perte de poids et la masse grasse

Indépendamment de sa composition en macronutriments, la diète restrictive peut induire une perte significative de masse grasse, mais aussi de masse musculaire (Miller, Koceja, & Hamilton, 1997). Selon Jakicic et coll. (2001), dans des conditions où la dépense énergétique est stable, une restriction calorique de seulement 500 kcal/j peut théoriquement induire une perte de poids de 0,45 kg par semaine (Jakicic et al., 2001); ou l'équivalent d'une perte de 10 % du poids initial après 6 mois. Plus la restriction est élevée et maintenue pendant une

certaine période de temps, plus la perte de poids sera importante. Cette perte de poids est due à une perte de masse musculaire et masse grasse. Des études ont démontré que le ratio perte de masse musculaire / perte de masse grasse varie en fonction de la sévérité de la diète restrictive. Les diètes restrictives légères/modérées permettent une plus grande perte de masse grasse, particulièrement viscérale ainsi qu'une meilleure préservation de la masse musculaire (qui pourrait être problématique en cas d'une faible force musculaire), comparativement aux diètes restrictives sévères (Arguin et al., 2012; Chaston & Dixon, 2008; Johnstone, 2007). Toutefois, quelle que soit la sévérité de la diète, le maintien de la perte de poids à long terme reste un défi à surmonter (Curioni et al., 2005).

D'autre part, face à la faible réussite pour maintenir le poids perdu à long terme suite à une diète restrictive (Soeliman & Azadbakht, 2014), plusieurs études ont tenté de mieux comprendre l'impact de différentes diètes restrictives en fonction de la composition en macronutriments (Sacks et al., 2009; Soeliman & Azadbakht, 2014). Sack et coll. (2009) ont démontré qu'après 6 mois d'intervention, les participants avaient perdu environ 7 % de leur poids initial, sans différence significative entre les groupes selon la composition en macronutriments de la diète suivie (faible en gras/faible en protéines vs faible en gras/modérée en protéine vs riche en gras/faible en protéine vs riche en gras/modérée en protéine) (Sacks et al., 2009).

Les études ayant investigué les effets de la sévérité et de la composition en macronutriments des diètes restrictives sur la perte de poids et la masse grasse à court et à long terme n'ont pas réussi à identifier une approche optimale (Soeliman & Azadbakht, 2014). Il semble que toutes les diètes restrictives, indépendamment de leur sévérité et de leur composition en macronutriments, permettent de perdre du poids corporel (Arguin et al., 2012). Cependant, certains types de diètes favoriseraient une perte plus importante de masse grasse que d'autres (Arguin et al., 2012). De plus, la perte de poids et de masse grasse à long terme semble être difficile à maintenir (Soeliman & Azadbakht, 2014). Des études sur une échelle populationnelle devront être réalisées afin de valider les observations rapportées en ce qui

concerne l'efficacité des diètes restrictives en fonction de leur sévérité et leur composition en macronutriments et surtout d'identifier les barrières rendant le maintien de la perte de poids à long terme une tâche difficile à accomplir.

### **1.5.2.2 Effet sur le profil de santé**

Quel que soit le type de la diète restrictive adopté, il semble que ces dernières ont un effet bénéfique sur la santé générale. En effet, les études investiguant les effets de la restriction calorique ont démontré que celle-ci augmentait la longévité chez les rongeurs, les levures, les vers, les araignées, les mouches, les poissons et les chiens (Heilbronn & Ravussin, 2003; Masoro, 2009; Weindruch, Walford, Fligiel, & Guthrie, 1986). Chez les humains, il a été démontré que la restriction calorique entraîne une amélioration des bio-marqueurs associés à la longévité (Heilbronn et al., 2006; Redman & Ravussin, 2011). Des études ont démontré qu'une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial induite par la restriction calorique permet d'améliorer les taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol, de triglycérides et de HDL-cholestérol (Klop, Elte, & Cabezas, 2013). Selon les résultats d'une méta-analyse effectuée par Dattilo et coll. (1992), un kilogramme de perte de poids serait associé à une diminution de 0,05 mmol/l du cholestérol total, de 0,02 mmol/l des LDL-cholestérol et 0,015 mmol/l des triglycérides (Dattilo & Kris-Etherton, 1992). Heilbronn et coll. (1999) ont démontré qu'une perte de poids moyen de 6,6 kg a permis d'améliorer le contrôle glycémique et la pression artérielle chez des individus obèses et diabétiques de type 2 (Heilbronn, Noakes, & Clifton, 1999). Ces résultats ont été confirmés par certaines études plus récentes (Neter, Stam, Kok, Grobbee, & Geleijnse, 2003; Wing et al., 2011), mais pas par d'autres (Ross, Janssen, & Tremblay, 2000). En effet, contrairement à Ross et coll. (2000), les résultats d'une méta-analyse publiée par Neter et coll. (2003) ont démontré qu'une perte de poids supérieure ou égale à 5 kg induite par la restriction calorique était associée à une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique de repos de l'ordre de 3,6 mmHg (95% CI, -4.88 to -2.25) et 4,4 mmHg (95% CI, -5.93 to -2.95), respectivement (Neter et al., 2003). De même pour la glycémie à jeun et la sensibilité à l'insuline, certaines études ont rapporté des

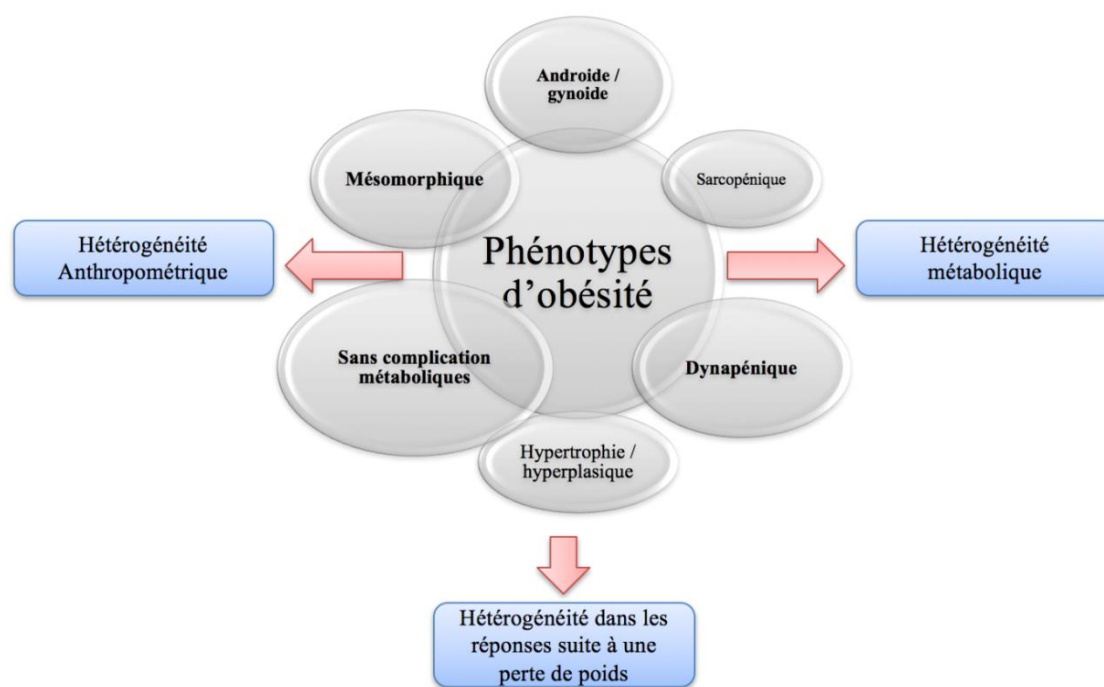
améliorations significatives suite à une perte de poids induite par une diète restrictive (Myette-Cote et al., 2015; Thomson et al., 2008), alors que d'autres non (Meckling & Sherfey, 2007). À titre d'exemple, Karason et coll. (1999) ont démontré qu'une perte de 5% de poids corporel était associée à une diminution de taux de glucose plasmatique, d'insuline et d'HbA1c chez les individus atteints de diabète de type 2 (Karason, Molgaard, Wikstrand, & Sjostrom, 1999), alors que Wing et coll. (1994) n'avaient observé aucun changement (Wing, Blair, Marcus, Epstein, & Harvey, 1994). Ces différences pourraient être expliquées en partie par les changements dans la composition corporelle (masse grasse viscérale, masse maigre) induites par la restriction calorique (Brochu, Tchernof, Turner, Ades, & Poehlman, 2003; Normandin, Doucet, Rabasa-Lhoret, & Brochu, 2015).

Les améliorations observées sur le plan cardiométabolique se traduisent généralement par une réduction de la sévérité du syndrome métabolique (réduction du nombre des composants du syndrome métabolique) (Rothberg et al., 2017), ainsi qu'une diminution du risque de développer une maladie cardiovasculaire (Eilat-Adar, Eldar, & Goldbourt, 2005) et le diabète de type 2 (Moore, Zgibor, & Dasanayake, 2003). Cependant, malgré ces résultats prometteurs, certaines études ont démontré des réponses négatives pour certains sous-groupes après une perte de poids induite par une diète restrictive (Hong, Li, Wang, Elashoff, & Heber, 2005a; Karelis, Messier, Brochu, & Rabasa-Lhoret, 2008; Myette-Cote et al., 2015). En d'autres mots, pour certains individus obèses, la perte de poids ne mène pas systématiquement à une amélioration de la santé cardiométabolique, et elle pourrait même se traduire par une détérioration de leur profil cardiométabolique. Ces résultats démontrent que l'obésité est une condition hétérogène.

## **1.6 L'obésité : une condition hétérogène**

Dans la littérature scientifique, les exemples démontrant l'existence de différents phénotypes d'obésité sont abondants (Baumgartner et al., 2004; Bjorntorp, 1971; Bouchard & Janssen, 2010; Koleva, Nacheva, & Boev, 2002; Vague, 1947b). La figure 20 présente les principaux phénotypes qui ont été étudiés au fil des ans. Dans la section suivante, les caractéristiques

physiques, anthropométriques et métaboliques ainsi que les réponses physiologiques de certains phénotypes seront discutées. Compte tenu des objectifs de cette thèse, certains phénotypes ne seront pas présentés, alors que d'autres seront abordés brièvement. Toutefois, plus d'attention sera accordé au phénotype d'obésité sans complications métaboliques (étant donné qu'il est en lien direct avec les résultats de la thèse).



**Figure 20. Différents phénotypes d'obèses**

### 1.6.1 Hétérogénéité anthropométrique

Depuis les années quarante, l'utilisation des caractéristiques physiques afin de définir la constitution morphologique de l'individu est omniprésente. En 1940, le psychologue William Herbert Sheldon a été le premier à décrire l'apparence physique de l'individu en se basant sur sa composition corporelle (Sheldon et al., 1940). Il a proposé trois phénotypes différents, soit l'ectomorphie (maigre, frêle et peu musclé), la mésomorphie (rectangulaire, athlétique et plus musclé que la moyenne) et l'endomorphie (plus rond et peu musclé). Cette

terminologie est encore aujourd'hui utilisée dans le domaine de la performance sportive, mais cependant peu utilisée dans le domaine de la santé (Galic et al., 2016).

Les phénotypes « androïde » (accumulation préférentielle au niveau du tronc et de l'abdomen) et « gynoïde » (accumulation préférentielle au niveau des cuisses et des hanches) sont généralement utilisés aujourd'hui (Vague, 1947b). À notre connaissance, le professeur Jean Vague a été le premier à distinguer les individus obèses selon leurs caractéristiques physiques. Ce concept fut cependant oublié pendant presque quarante ans. En effet, ce n'est vraiment que dans les années quatre-vingt que le concept a refait surface avec le ratio abdomen/hanches (Bjorntorp, 1971), le diamètre sagittal (Ohrvall, Berglund, & Vessby, 2000) et la circonférence de la taille (Pouliot et al., 1992).

D'autres phénotypes d'obésité ont également été rapportés dans la littérature présentant des caractéristiques physiques et anthropométriques spécifiques. Nous trouvons l'obésité de type hypertrophique (augmentation de la taille de cellules adipeuses) et/ou hyperplasique (augmentation du nombre de cellules adipeuses) (Bjorntorp, 1971), l'obésité mésomorphique (masse musculaire importante et niveau d'adiposité élevé) (Koleva et al., 2002), l'obésité sarcopénique (niveau d'adiposité élevé et faible niveau de masse musculaire) (Baumgartner et al., 2004), l'obésité dynapénique (niveau élevé d'adiposité et une faible force musculaire) (Bouchard & Janssen, 2010) ainsi que l'obésité sans complications métaboliques (Andres, 1980). Ces phénotypes d'obésité se distinguent les uns des autres principalement par la distribution régionale de masse grasse ainsi que par la quantité et la qualité de masse musculaire et mettent bien en évidence l'hétérogénéité de l'obésité au niveau de la composition corporelle. Les études ayant investigué le profil de santé de ces individus ont démontré que le risque de développer des anormalités métaboliques était élevé (Vecchie et al., 2017a), mais variable d'un phénotype à l'autre (Vecchie et al., 2017a).

### **1.6.2 Hétérogénéité métabolique de l'obésité**

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, l'obésité est un facteur de risque indépendant et prédisposant du SM, du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (Diaz-Meleán et

al., 2013a). Cependant, l'identification des différents phénotypes d'obésité a permis progressivement de mieux comprendre l'impact de l'obésité sur les anomalies métaboliques comparativement à d'autres.

#### *Obésité androïde et gynoïde*

Le cas des phénotypes androïde et gynoïde fourni est un meilleur exemple démontrant l'influence de l'hétérogénéité de l'obésité sur la santé. En effet, selon les observations de Vague (1947), les individus souffrant d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 n'étaient pas nécessairement plus obèses que ceux qui ne présentaient pas ces complications, mais ils avaient une accumulation préférentielle de tissu adipeux au niveau abdominal (Vague, 1947b). Ces observations ainsi que les résultats d'autres groupes de recherche par la suite ont clairement établi le lien entre la répartition régionale du tissu adipeux et la santé (Kissebah et al., 1989; Kissebah et al., 1982; Krotkiewski et al., 1983; Peiris et al., 1989).

#### *Obésité mésomorphique*

Plus récemment, une masse musculaire élevée, en association avec une adiposité importante (niveau élevé de masse grasse viscérale ou phénotype d'obésité mésomorphique), a été associée à la résistance à l'insuline et des détériorations du profil inflammatoire (Brochu et al., 2008a; Brochu et al., 2003; You, Ryan, & Nicklas, 2004). L'idée suggérant que la masse musculaire pourrait contribuer aux altérations du profil cardiométabolique n'avait jamais été envisagée. La masse musculaire est plutôt associée à une bonne santé globale et au bien-être (Moon, 2014; Wolfe, 2006). Sur le plan physiologique, une grande masse musculaire est plus souvent associée à un meilleur métabolisme de glucose (Szcypaczewska, Nazar, & Kaciuba-Usilko, 1989; Yki-Jarvinen, Koivisto, Taskinen, & Nikkila, 1984), et à un faible risque de développer le syndrome métabolique (Atlantis, Martin, Haren, Taylor, & Wittert, 2009; Moon, 2014), la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (Kim et al., 2014; Moon, 2014; Srikanthan & Karlamangla, 2011). Toutefois, selon une revue narrative publiée

récemment par notre groupe de recherche, plusieurs autres études auraient rapporté des observations similaires au cours des dernières années (Perreault, Lagace, Brochu, & Dionne, 2016). Par exemple, Goulet et coll. (2009) ont démontré que l'indice de la masse musculaire [masse musculaire (kg) / taille (m<sup>2</sup>)] n'était pas associé à la sensibilité à l'insuline (Goulet et al., 2009). D'autres études ont démontré que la masse musculaire était négativement associée à la sensibilité à l'insuline chez une population pédiatrique (Weber, Leonard, Shults, & Zemel, 2014) et chez des individus diabétiques (Castaneda & Janssen, 2005). Certaines études ont également rapporté une association négative entre la masse musculaire (absolue ou ajustée pour la taille) et l'homéostasie du glucose chez 1) des femmes ménopausées obèses (Brochu et al., 2008a), 2) des individus avec une tolérance au glucose anormale (Goodpaster et al., 2003; Weyer, Bogardus, & Pratley, 1999) et 3) des femmes présentant le syndrome des ovaires polykystiques (Comerford, Almario, Kim, & Karakas, 2012; Ehrmann et al., 2006). Plus récemment, des données démontrent qu'une grande masse musculaire chez des individus inactives pourrait également être impliquée dans l'inflammation systémique (Barsalani et al., 2015; Comerford et al., 2012; Minet & Gaster, 2012), l'altération des taux de marqueurs inflammatoires (Eagan et al., 2010) et le stress oxydatif (Minet & Gaster, 2012).

Les mécanismes expliquant l'association entre une masse musculaire importante et les détériorations du profil métabolique ne sont pas compris. Quelques hypothèses ont été proposées par Lebon et al. (2012) tels que l'accumulation de triglycérides intramusculaires, la réduction de la capacité oxydative des muscles et les changements dans le ratio des fibres musculaires (type 2 vs type 1) pourraient être à l'origine de cette association intrigante (Lebon et al., 2012). Pour leur part, Sun et coll. (2011) ont proposé que des niveaux élevés de l'interleukine 18 (IL-18), une cytokine diabétogène et pro-athérogène fortement associée à la masse musculaire, serait impliquée dans la détérioration du profil métabolique. La contribution de la masse musculaire dans les désordres métaboliques reste encore à déterminer. Plus d'études sont nécessaires afin d'élucider cette association.



### *Obésité dynapénique*

Les études ayant investigué les conséquences métaboliques associées au phénotype d'obésité dynapénique sont limitées (Senechal, Bouchard, Dionne, & Brochu, 2012; Senechal, Dionne, & Brochu, 2012; Stephen & Janssen, 2009). Indépendamment de la masse grasse, des données scientifiques ont démontré qu'une faible force musculaire est un contributeur significatif et indépendant de l'intolérance au glucose (Snijder et al., 2003), du syndrome métabolique (Jurca et al., 2005) et des maladies cardiovasculaires (Snijder, Henry, et al., 2004). Toutefois, il semble que les individus présentant à la fois une obésité abdominale et une faible force musculaire sont plus à risque de développer des altérations métaboliques comparativement à ceux n'ayant qu'une seule de ces deux conditions (Jurca et al., 2005; Senechal, Dionne, et al., 2012). Plus récemment, Cuthbertson et coll. (2016) ont démontré que le risque de développer le diabète de type 2 était élevé chez tous les individus obèses. Cependant, les risques étaient significativement plus élevés chez les individus obèses ayant une faible force de préhension (OR= 4,93 ; 95 % CI [2,85, 8,53]) comparativement aux individus non-obèses avec une force de préhension élevée (Cuthbertson et al., 2016). Finalement, il a été rapporté que l'obésité et une faible force de préhension ont des effets indépendants et additifs sur le risque de mortalité prématurée chez les adultes âgés entre 50 et 91 ans (Stenholm et al., 2014).

### *Obésité sans complication métabolique*

Bien que les phénotypes d'obésité rapportés ci-dessus aient un risque élevé de développer des altérations métaboliques, un seul phénotype d'obésité en fait l'exception. Un phénotype atypique qui est reconnu sous le nom « d'obèses sans complication métabolique ou d'obèses métaboliquement sains ». Ce concept qui a été proposé pour la première fois par Ethan Sims en 1982 et qui désigne un sous-groupe d'individus obèses qui sont plus au moins protégés contre le développement des troubles métaboliques généralement attribués à l'obésité (Sims,

2001), a été largement étudié depuis les dernières années (Bonora et al., 2007; Brochu et al., 2001; Calori et al., 2011; Primeau et al., 2011; Sesti et al., 2011). Selon les données épidémiologiques, ces individus peuvent présenter jusqu'à 30 % de la population obèse (Blüher, 2010; van Vliet-Ostaptchouk et al., 2014; Wildman et al., 2008). Toutefois, cette prévalence dépend énormément de la définition utilisée (Primeau et al., 2011).

Comparativement à leurs homologues obèses présentant des anormalités métaboliques, le profil de ces individus se caractérise par une meilleure sensibilité à l'insuline (Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Marini et al., 2007; Stefan et al., 2008; Succurro et al., 2008), une pression artérielle plus basse (Genelhu, Celoria, Duarte, Cabello, & Francischetti, 2009; Marini et al., 2007; Succurro et al., 2008) ainsi que des profils lipidiques, inflammatoires, hormonaux, hépatiques et immunitaires favorables (Aguilar-Salinas et al., 2008; Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Marini et al., 2007; Shin et al., 2006; Stefan et al., 2008; Succurro et al., 2008).

Les mécanismes et les facteurs expliquant le profil de santé atypique des obèses sans complications métaboliques ne sont pas très clairs. Toutefois, certaines études ont rapporté que ces individus avaient une quantité de masse grasse viscérale plus faible comparativement aux obèses métaboliquement anormaux (Brochu et al., 2001; Jennings et al., 2008; Karelis et al., 2005; Shin et al., 2006). En effet, Brochu et coll. (2001) ont démontré que malgré des niveaux similaires d'adiposité, les obèses sans complication métabolique avaient en moyenne environ 50 % de moins de masse grasse viscérale comparativement aux obèses avec un profil métabolique défavorable (Brochu et al., 2001). Toutefois, aucune différence significative dans la masse grasse sous-cutanée abdominale et périphérique n'a été rapportée. Selon certaines autres données, les obèses sans complication métabolique auraient significativement moins d'accumulation de lipides hépatiques et intramusculaires comparativement à leurs homologues présentant des anormalités métaboliques, lesquelles sont associées significativement au développement de la résistance à l'insuline (D'Adamo et al., 2010; Fabbrini et al., 2009; Magkos et al., 2011; Messier et al., 2010; Stefan et al., 2008).

De plus certaines études ont rapporté que ce phénotype d'obésité serait caractérisé par une masse maigre (Aubertin-Leheudre, Lord, Goulet, Khalil, & Dionne, 2006; Brochu et al., 2008a; Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Stefan et al., 2008) et une force musculaire (Karelis et al., 2007) significativement plus importantes par rapport aux individus obèses avec des profils métaboliques détériorés. L'identification des mécanismes expliquant la contribution de la masse et la force musculaire dans les altérations métaboliques nécessite d'autres études.

Au-delà des complications cardiométaboliques, des études scientifiques ont démontré que les obèses sans complication métabolique rapportent significativement plus de douleur chronique dû à l'arthrose, aux maladies pulmonaires, à certains cancers ainsi qu'à des problèmes psychologiques et sociaux (Guh et al., 2009). Dans une étude prospective, Mørkedal et coll. (2014) ont également démontré qu'à long terme, les individus obèses sans complications métaboliques avaient un risque significativement plus élevé de développer une insuffisance cardiaque et ceci, malgré un risque plus faible de maladies cardiovasculaires comparativement à ceux de poids normal (Morkedal, Vatten, Romundstad, Laugsand, & Janszky, 2014). Kuk et coll. (2009) pour leur part, ont démontré que les individus obèses sans complications métaboliques avaient un risque de mortalité, toutes causes confondues, similaires aux individus obèses ayant des altérations métaboliques (Kuk & Ardern, 2009). Ces observations ont été confirmées par des études longitudinales (Kramer, Zinman, & Retnakaran, 2013). Les résultats d'une méta-analyse des études longitudinales (suivi de plus de 10 ans) publiée par Kramer et coll. (2013) ayant comme objectif d'examiner le risque de mortalité toutes causes confondues et/ou événements cardiovasculaires associés au phénotype d'obèses sans complications métaboliques, ont démontré que ces derniers avaient 1,24 fois plus de risque de mortalité comparativement aux individus de poids normal sans complication métabolique (Kramer et al., 2013). Les mêmes résultats avaient été rapportés par Arnlov et coll. (2010) sur un suivi de 30 ans (Arnlov et al., 2010). Ces observations suggèrent ainsi que les obèses métaboliquement sains pourraient avoir d'autres

complications de santé susceptibles de provoquer une mort prématurée indépendamment de l'absence d'altération métabolique.

D'autre part, certaines études ont émis l'hypothèse que ce phénotype d'obèses sans complication métabolique serait une condition temporaire et qu'ils progresseront vers un profil avec désordres métaboliques (Hamer & Stamatakis, 2012; Plourde & Karelis, 2014). En effet, lors d'une étude longitudinale, Kaur et coll. (2016) ont suivi 1099 hommes d'origine européenne pendant 20 ans pour déterminer si le profil d'obèses sans complication métabolique est une condition stable ou transitoire. Pendant la période de suivi, 87 individus obèses sans complications métaboliques sont décédés suite à une maladie cardiovasculaire. Les chercheurs ont rapporté que le risque de développer une résistance à l'insuline était 2,63 fois plus élevé chez ces individus comparativement à ceux de poids normal sans complication métabolique. Ils ont également démontré que seulement 54 %, 48 % et 39 % des obèses sans complication métabolique ont maintenu ce profil après 3, 6 et 9 ans de suivi, respectivement (Kaur, Johnston, & Godsland, 2016).

Sur la base de ces résultats, nous pouvons conclure : 1) que les individus obèses ont des caractéristiques différentes selon leur phénotype, 2) que peu importe le phénotype d'obèse, ces derniers semblent avoir des risques plus élevés de complications de santé et de mort prématurée comparativement à leurs homologues de poids normal, 3) que plusieurs stratégies d'intervention ont été suggérées afin de prendre en charge l'obésité. Toutefois, il semblerait que les individus obèses avaient des réponses physiologiques différentes suite à ces interventions de perte de poids, particulièrement la perte de poids induite par la restriction calorique (Herron et al., 2002; Hong et al., 2005a; Karelis et al., 2008; Katan, Beynen, de Vries, & Nobels, 1986; Myette-Cote et al., 2015; Schaefer et al., 1997; Volek & Feinman, 2005). Dans la partie suivante, nous allons présenter brièvement la notion d'hétérogénéité dans les réponses physiologiques suite à une intervention visant la perte de poids chez les individus obèses.

### 1.6.3 Hétérogénéité dans les réponses métaboliques suite à une perte de poids

Depuis toujours, la perte de poids est recommandée pour améliorer la santé générale, réduire le risque de complication cardiométabolique ainsi que de la mort prématurée (Blackburn, 1995; Douketis, Macie, Thabane, & Williamson, 2005; Goldstein, 1992; Van Gaal, Wauters, & De Leeuw, 1997; Vidal, 2002; Wing et al., 2011). Cependant, de plus en plus d'études évaluant les effets de certaines stratégies d'interventions visant la perte de poids sur la santé métabolique des individus obèses présentant différents phénotypes d'obésité, ont rapporté des résultats divergents (Hong et al., 2005a; Janiszewski & Ross, 2010; Kantartzis et al., 2011; Karelis et al., 2008; Myette-Cote et al., 2015; Shin et al., 2006). Pour les besoins de la présente thèse, nous allons présenter seulement les réponses physiologiques suite à une perte de poids chez les obèses avec et sans complications cardiométaboliques.

Des études ont démontré que certains individus obèses avaient des réponses métaboliques négatives après une perte de poids significative (Hong et al., 2005a; Karelis et al., 2008; Myette-Cote et al., 2015). À titre d'exemple, Karelis et coll. (2008) ont démontré que les femmes ménopausées obèses sans complication métabolique ont répondu négativement à un programme de 6 mois de perte de poids induite par restriction calorique (entre -500 et -800 kcal/j), comparativement aux femmes ménopausées et obèses métaboliquement anormales et ceci, malgré une perte de poids similaire dans les deux sous-groupes (-6 vs -7 %;  $p < 0.05$ ). Dans cette étude, les femmes ménopausées et obèses sans complications métaboliques avaient eu une détérioration de la sensibilité à l'insuline (-12,8 %) à la fin de l'intervention, comparativement aux femmes avec complications cardiométaboliques qui ont amélioré significativement leur sensibilité à l'insuline de 26,1 % (Karelis et al., 2008). Dans la même cohorte, Myette-Côté et coll. (2015) ont également démontré que les femmes ménopausées et obèses avaient des réponses différentes au niveau de l'homéostasie du glucose suite à une perte de poids induite par la restriction calorique (Myette-Cote et al., 2015). Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres études (Hong et al., 2005a; McLaughlin et al., 2002;

Shin et al., 2006). Hong et coll. (2005) ont examiné l'effet d'une combinaison entre une diète restrictive et un programme d'exercice physique chez des hommes et des femmes caucasiens et afro-américains âgés entre 30 et 50 ans. Les résultats de cette étude ont démontré que 10,8 % (10/92) des individus obèses sans complication métabolique ont développé le syndrome métabolique après une perte de poids significative (Hong et al., 2005a). Shin et coll. (2006) pour leur part ont démontré que 12 semaines de perte de poids induite par restriction calorique (-300 kcal/j) ont induit une perte de poids (3,11 % du poids initial) similaire chez les femmes obèses avec et sans complications métaboliques. Cependant, cette perte de poids s'est traduite par une amélioration dans les marqueurs lipidiques et inflammatoires chez les femmes obèses avec complications métaboliques, alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les femmes obèses sans complications métaboliques (Shin et al., 2006). Les mêmes résultats ont été rapportés par McLaughlin et coll. (2002) après une perte de poids significative de 8,4 kg induite par une restriction calorique (McLaughlin et al., 2002).

Les mécanismes expliquant la réponse métabolique négative des obèses sans complications métaboliques après une perte de poids significative ne sont pas clairs. Certaines études ont suggéré que les polluants organiques persistants, lesquels sont stockés préférentiellement dans les tissus adipeux et libérés dans la circulation sanguine pendant la perte de poids, auraient probablement un rôle dans les altérations métaboliques observées après une perte de poids (Cheikh Rouhou, Karelis, St-Pierre, & Lamontagne, 2016a; Dirinck et al., 2015b; Gauthier et al., 2014; Lee, Lee, Jin, Steffes, & Jacobs, 2007). D'autres études ont suggéré l'existence de deux types d'individus : ceux qui répondent positivement (*positive-responders*) et ceux qui répondent négativement à un programme d'intervention (*negative-responders*) (Mann, Lamberts, & Lambert, 2014; Myette-Cote et al., 2015; Syrotuik & Bell, 2004).

Il est difficile d'expliquer ces observations. Toutefois, il semble que les différences sur le plan des caractéristiques physiques et des besoins spécifiques ainsi que l'interaction entre la composante génétique et l'environnement sont à l'origine de cette variabilité

interindividuelle dans les réponses métaboliques observées suite à une intervention de perte de poids (Asztalos et al., 2000; Bouchard, 2008; Bouchard et al., 1990; Lakka, Tremblay, Despres, & Bouchard, 2004; Ottman, 1990). D'autres études sont nécessaires afin d'identifier les voies mécanistiques expliquant ces réponses métaboliques inattendues suite à une perte de poids chez les obèses sans complication métabolique.

### **1.7 Problématique et objectifs de la thèse**

Sur la base de cette recension des écrits, nous constatons qu'il existe plusieurs facteurs cardiométaboliques qui agissent indépendamment ou en interaction sur le risque de développer le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Brunzell et al., 2008). Parmi ces facteurs de risque, l'obésité (plus particulièrement l'obésité abdominale) est l'un des contributeurs le plus important.

Afin d'identifier les individus obèses à haut risque de complications de santé, plusieurs indices anthropométriques ont été proposés, mais l'IMC reste le plus utilisé dans la pratique clinique; les individus ayant un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  sont considérés à haut risque de développer des complications cardiométaboliques. Par conséquent, ils sont fortement encouragés à suivre un programme d'intervention visant la perte de poids. Plusieurs stratégies visant la perte de poids ont été développées et expérimentées au fil des ans afin d'améliorer la santé cardiométabolique des individus obèses (Curioni & Lourenco, 2005; Franz et al., 2007; Johns et al., 2014). Parmi celles-ci, la perte de poids induite par la restriction calorique a fait l'objet de très nombreuses études (Feinman et al., 2015). Néanmoins, il est important de souligner que les réponses à la perte de poids chez certains sous-groupes d'individus obèses sont très variables (Hong et al., 2005a; Karelis et al., 2008; Mann et al., 2014; McLaughlin et al., 2002; Myette-Cote et al., 2015; Shin et al., 2006; Syrotuik & Bell, 2004). Il est difficile d'expliquer cette hétérogénéité dans les réponses physiologiques suite à la perte de poids. Toutefois, nous pensons que la généralisation des interventions visant la perte de poids auprès des individus obèses sans prendre en considération leurs différences physiologiques, biologiques et socio-psychologiques est à l'origine de cette variabilité. Certains chercheurs

ont proposé de discriminer sur la base de différents phénotypes d'obésité plutôt que d'utiliser simplement l'obésité générale déterminée à partir de l'IMC (Bosy-Westphal et al., 2010; Muller et al., 2012). Cette proposition semble pertinente étant donné que l'IMC est souvent considéré comme un indicateur approximatif, très simplifié et qui ne reflète pas la complexité et l'hétérogénéité de l'obésité (Kyle, Schutz, Dupertuis, & Pichard, 2003).

Ainsi, catégoriser les individus selon certains phénotypes d'obésité semble donc être une stratégie plus prometteuse pour la personnalisation des programmes d'interventions, toutefois elle demeure incomplète. En effet, l'identification de phénotypes d'obésité (obésité sarcopénique, mésomorphique, dynapénique ou sans complications métaboliques) prend en considération seulement les déterminants physiques, biologiques et physiologiques alors que d'autres facteurs modifiables, tels que les facteurs socioéconomiques (Ball, Mishra, & Crawford, 2002; McLaren, 2007), socioculturels (Caprio et al., 2008), nutritionnels (Ma et al., 2003; Mesas, Munoz-Pareja, Lopez-Garcia, & Rodriguez-Artalejo, 2012), comportementaux (Hu, Li, Colditz, Willett, & Manson, 2003) et psychologiques (Strine, Mokdad, Dube, et al., 2008) sont impliqués dans l'étiologie de l'obésité et devraient être pris en compte dans l'élaboration des stratégies d'intervention visant la prise en charge de l'obésité.

Ainsi, bien que les indices anthropométriques restent très utiles pour identifier les individus obèses à haut risque de complication de santé au niveau populationnel, ils ne fournissent cependant aucune information sur quoi ou comment intervenir pour prendre en charge l'hétérogénéité observée au sein de la population obèse. Ainsi, bien caractériser les profils d'obèses en identifiant des sous-groupes homogènes ainsi que des facteurs de risque spécifiques associés à leur état de santé, aiderait à réduire cette hétérogénéité et à mieux définir les besoins des individus. Ceci permettrait de mettre en place une intervention personnalisée plus efficace.



### **1.7.1 Objectifs**

Les objectifs de la présente thèse sont : 1) de démontrer l'impact de la généralisation d'une stratégie d'intervention visant la perte de poids sur la composition corporelle et la santé cardiométabolique chez deux phénotypes d'obèses différents; 2) de proposer l'utilisation d'approches statistiques qui aideront à prendre en considération l'hétérogénéité observée chez la population obèse, ce qui permettrait de mettre en place une stratégie d'intervention personnalisée plus efficace qui répond mieux aux besoins spécifiques de chaque individu.

#### **1.7.1.1 Étude 1**

##### *Objectif*

Étudier les effets d'une perte de poids induite par restriction calorique sur la santé cardiométabolique et la composition corporelle de deux phénotypes d'obèses, soit des femmes ménopausées et obèses sans ou avec syndrome métabolique.

##### *Hypothèse*

Après une perte de poids significative, les femmes ménopausées et obèses avec le syndrome métabolique auront une meilleure amélioration de leur composition corporelle et leur santé cardiométabolique.

#### **1.7.1.2 Étude 2**

##### *Objectifs*

Premièrement, utiliser une approche multi-informationnelle pour étudier objectivement l'hétérogénéité dans la population obèse et âgée. Deuxièmement, à l'aide d'une technique de classification automatisée, classer les individus obèses âgés dans des sous-groupes homogènes. Troisièmement, suivre l'évolution de ces sous-groupes d'obèses dans le temps pour déterminer les facteurs de risque qui pourraient expliquer la transition d'un sous-groupe à un autre.

### *Résultats attendus*

Différents cofacteurs associés à l'obésité seront combinés pour former différents sous-groupes d'obésité (différents profils d'obèses). Ces sous-groupes d'obèses âgés auront les mêmes caractéristiques physiologiques et cliniques. Ils auront également une homogénéité importante à l'intérieur du même groupe et une hétérogénéité très importante entre les groupes. Les sous-groupes seront donc à la fois compacts et isolés. Les transitions des individus entre les sous-groupes d'obèses âgés d'un temps de mesure à un autre seront observées et expliquées par certains facteurs spécifiques à chaque sous-groupe.

#### **1.7.1.3 Étude 3**

##### *Objectifs*

Premièrement, utiliser une approche multi-informationnelle pour identifier des sous-groupes homogènes d'individus en surplus de poids et obèses ayant une complication cardiométabolique, soit le pré-diabète. Deuxièmement, utiliser une technique de prédiction paramétrique pour identifier les facteurs de risque spécifiques associés aux profils de santé de ces sous-groupes, soit les individus en surplus de poids et obèses ayant une glycémie à jeun altérée, une intolérance au glucose ou les deux conditions combinées.

##### *Hypothèse*

Les hommes et les femmes ayant une glycémie à jeun anormale, une intolérance au glucose ou les deux conditions combinées auront des profils de santé ainsi que des facteurs de risque différents et spécifiques à chaque condition.

## CHAPITRE 2- Résultats

### **2.1 ARTICLE 1: Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. A MONET Study**

#### **Contributions de l'auteur**

Élaboration de l'idée originale, recension des écrits, analyses des données, interprétation des résultats, rédaction de l'article.

Article publié dans la revue:

**Menopause: The Journal of The North American Menopause Society (2017)**

**AUTORISATION D'INTÉGRATION**  
**D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION**  
**À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteure(s), co-auteur(s)  
 de l'article intitulé: ***Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. A MONET Study***

Reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie **X** de la thèse ☐  
 constituante du mémoire

de l'étudiant(e) (nom) : Ahmed Ghachem

inscrit(e) au programme de Doctorat en gérontologie

de la Faculté de Science de l'activité physique

de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires\*

Signature

Date :

3 avril 2018

Nom Denis Prud'homme

Coordonnées Institut du Savoir Montfort – 713 Ch. Montréal Ottawa (ON) K1K0T2

Signature

Date : 4 avril 2018

Nom Martin Brochu

Coordonnées

Signature

Date :

3/4/2018

Nom Rémi Rabasa-Lhoret,

Coordonnées Institut de Recherches cliniques de Montréal

110 avenue des Pins Ouest

Montréal, Québec, H2W 1R7

**TITLE:** Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. A MONET Study

Running title: Caloric restriction and metabolic syndrome

**Authors:** Ahmed Ghachem (MSc, PhD candidate)<sup>1,2</sup>, Denis Prud'homme (MD, MSc)<sup>3,4</sup>, Rémi-Rabasa-Lhoret (MD, PhD)<sup>5,6</sup>, M Brochu (PhD)<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Faculty of physical activity sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, CANADA; <sup>2</sup> Research Centre on Aging, Social Services and Health Centre-University Institute of Geriatrics of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, CANADA. <sup>3</sup> Institut de recherche de l'Hôpital Montfort, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>4</sup> School of Human Kinetics, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, <sup>5</sup> Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; and <sup>6</sup> Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Corresponding author:

Ahmed Ghachem, MSc; PhD candidate  
Research Centre on Aging  
1036 Belvédère Sud  
Sherbrooke, Québec, Canada  
J1H 4C4

**Disclosure:**

The authors declared no conflict of interest.

**Funding sources:** This study was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: OHN – 63279; New Emerging Team in Obesity; University of Montreal and University of Ottawa, MONET Study).

## ABSTRACT

**Objective:** To compare the effects of a caloric restriction (CR) on body composition, lipid profile and glucose homeostasis in obese postmenopausal women with and without metabolic syndrome (MetS).

**Methods:** Secondary analyses were performed on seventy-three inactive obese postmenopausal women (age:  $57.7 \pm 4.8$  yrs; body mass index:  $32.4 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>) who participated in the 6-month caloric restriction arm of a study of the Montreal-Ottawa New Emerging Team. The harmonized MetS definition was used to categorized participants with MetS [ $n = 20$ , 27.39 %] and without MetS [ $n = 53$ , 72.61 %]. Variables of interest were: body composition (DXA), body fat distribution (CT scan), glucose homeostasis at fasting state and during a euglycemic/hyperinsulinemic clamp, fasting lipids and resting blood pressure.

**Results:** By design, the MetS group had a worse cardiometabolic profile; while both groups were comparable for age. Fifty-five patients out of seventy-three displayed no change in MetS status after the intervention. Twelve participants out of twenty (or 60.0 %) in the MetS group had no more MetS after weight loss ( $P = \text{NS}$ ); while six participants out of fifty-three (or 11.3%) in the other group developed the MetS after the intervention ( $P = \text{NS}$ ). Overall, indices of body composition and body fat distribution improved significantly and similarly in both groups ( $P$  between 0.03 and 0.0001). Furthermore, with the exception of triglyceride levels and triglycerides/HDL-C ratio, which decrease significantly more in the MetS group ( $P \leq 0.05$ ), no difference was observed between groups for the other variables of the cardiometabolic profile.

**Conclusion:** Despite no overall significant effects on MetS status, heterogeneous results were obtained in response to weight loss in the present study; with some improving the MetS while other displaying deteriorations. Further studies are needed in order to identify factors and phenotypes associated with positive and negative cardiometabolic responses to CR intervention.

**Keywords:** Menopause, obesity, physical inactivity, metabolic syndrome, caloric restriction, weigh loss

## 1. INTRODUCTION

To be considered as having the metabolic syndrome (MetS), individuals must have at least three out of five of the following risk factors: high blood pressure, hyperglycemia, low HDL-chol, hypertriglyceridemia and abdominal obesity (K. G. Alberti et al., 2009; Sperling et al., 2015). A recent study by Aguilar and al. (2015) reported an increased prevalence of metabolic syndrome (MetS) in the United States. From 2003 to 2012, data showed that the average prevalence of MetS was 33%, which was significantly higher in women compared to men (35.6% vs 30.3%) (Aguilar et al., 2015). The estimated prevalence of MetS in Canadian adults was 19.1% in 2009 (Riediger & Clara, 2011). The prevalence of MetS increases with aging (Riediger & Clara, 2011), particularly among women during the transition from pre- to postmenopause (Carr, 2003). This is generally explained by the ovarian failure or the metabolic consequences of central fat accumulation with estrogen deficiency (Carr, 2003).

The MetS is considered as a major public health issue since it has been associated with an increased risk for type 2 diabetes (Liu et al., 2008), cardiovascular diseases, and mortality (Mottillo et al., 2010). In this regard, a panel of experts has recently proposed that *“the ideal patient care model for MetS must accurately identify those at risk before MetS develops and we must recognize subtypes and stages of MetS to more effectively direct prevention and therapies”* (Sperling et al., 2015). Thus, several strategies have been proposed to prevent or treat the MetS (Leiter et al., 2011; Sperling et al., 2015). Among them, caloric restriction (CR) is known to be effective to improve every components of the MetS in men and women aged between 35 and 82 years (Fontana, Meyer, Klein, & Holloszy, 2004); as well as reducing the number of components of the MetS in obese older women (Meckling & Sherfey, 2007; Neter et al., 2003; Su, Lee, Cheng, & Huang, 2015; Thomson et al., 2008). However, some studies have shown negative responses following weight loss (Hong et al., 2005a; Karelis et al., 2008; Myette-Cote et al., 2015). Karelis and al. (2008) suggested that metabolically healthy but obese women may respond differently to a CR diet



(between -500 and -800 kcal/d) compared with at-risk individuals who achieve a similar weight loss (6-7%). Actually, they observed that insulin sensitivity significantly improved in at-risk participants, but significantly deteriorate in metabolically healthy but obese individuals in response to the six-month diet (Karelis et al., 2008). Myette-Côté and al. (2015) also reported that there is an important inter-individual variability regarding changes in glucose disposal after a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women(Myette-Cote et al., 2015). To our knowledge, only a few studies have investigated the impact of CR on the cardiometabolic profile in obese individuals displaying or not the MetS (Case, Jones, Nelson, O'Brian Smith, & Ballantyne, 2002; Hong et al., 2005a). Overall, these studies showed that 12-16 weeks of CR (between -500 and -800 kcal/day) were associated with improvements in body weight, body composition and the cardiometabolic profile; with greater effects in individuals displaying the MetS (Case et al., 2002; Evangelou, Tzotzas, Christou, Elisaf, & Kiortsis, 2010; Hong et al., 2005a). However, it is important to note that these studies were done in young obese men and women (Case et al., 2002), or Participants and African-American women aged between 30 and 50 years, and displaying a BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (Hong et al., 2005a).

The present study was then conducted in order to compare the effects of a 6-month CR on weight, body composition, body fat distribution, lipid profile and glucose homeostasis in inactive obese postmenopausal women with or without the MetS; a sub-population greatly affected by obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases (Ford et al., 2002; Ogden et al., 2006).

## 2. METHODS

**2.1. Study sample:** For the present study, secondary analyses were done using data of overweight-obesity postmenopausal women who participated to the CR arm of the MONET (*Montreal-Ottawa New Emerging Team*) intervention study. Details and objectives of the main study have been published elsewhere (Brochu et al., 2009). Women in the CR combined with resistance training arm of the original study were excluded to avoid the effect of the exercise on the variables of interest.

**2.2. Participants:** Seventy-three postmenopausal women aged between 49 and 70 years old ( $58.0 \pm 4.9$  years) were considered for data analyses. The following criteria were used for this study: 1) BMI between 27 and 40 kg/m<sup>2</sup>, 2) cessation of menstruation for more than 1 year and FSH levels  $\geq 30$  IU/liter, 3) less than 2 h/week of structured exercise, 4) non-smoker, 5) low to moderate alcohol consumption (less than two drinks a day), 6) free of known inflammatory disease, and 7) no use of hormone therapy. Participant with history or evidence of the following problems were excluded: 1) coronary heart disease, peripheral vascular disease or stroke; 2) known renal or liver disease; 3) diabetes; 4) plasma cholesterol greater than 8.0 mmol/liter; 5) resting systolic blood pressure greater than 160 mmHg or diastolic blood pressure greater than 100 mmHg; 6) history of alcohol or drug abuse; 7) asthma requiring therapy; 8) previous history of inflammation disease or cancer; 9) orthopedic limitations; 10) body weight fluctuation of  $\pm 2.0$  kg in the last 6 months, 11) untreated thyroid or pituitary disease; and 12) medications that could affect cardiovascular function and/or metabolism. The study was approved by the *Université de Montréal* Ethics Committee. After reading and signing the consent form, each participant was submitted to a series of tests and to the CR intervention.

**2.3. Weight stabilization period:** To reduce the confounding effect of acute weight loss on cardiometabolic variables, participants were submitted to a four week weight stabilization period (within 2.0 kg of body weight) before testing (Brochu et al., 2003;

Weinsier et al., 2000). If the participants were unable to maintain their body weight, stabilization period was prolonged until their weight was stable for 4 consecutive weeks.

**2.4. Anthropometry:** Participants' height was measured using a standard stadiometer (Perspective Enterprises, Portage, MI). Body weight was obtained to the nearest 0.1 kg (Balance Industrielle Montreal, Montreal, Quebec, Canada). Body mass index was then calculated [ $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ ]. Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm at the highest point of the iliac crest.

Fat mass (FM) and lean body mass (LBM) were measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA: software version 6.10.019, General Electric Lunar Prodigy, Madison, WI). Calibration was executed daily with a standard phantom before each test and the intraclass coefficient correlation for test-retest for FM and LBM was 0.99 ( $n = 18$ ) (Brochu et al., 2008b). FM index [ $FMI = FM \text{ (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ ] and the LBM index [ $LBMI = LBM \text{ (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ ] were also calculated without taking into account bone mass. The using of FMI and LBMI is appropriate to compare participants with different size and take into account the effect of aging on FM and LBM (Brochu et al., 2008b; Demerath et al., 2006; Kyle, Genton, Gremion, Slosman, & Pichard, 2004; Kyle et al., 2003; Ramsay, Whincup, Shaper, & Wannamethee, 2006; Schutz, Kyle, & Pichard, 2002).

**2.5. Computed tomography (CT):** Abdominal visceral fat (VF) and the subcutaneous fat (SCF) area were measured using a GE Light Speed 16 CT scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), as previously described (Myette-Cote et al., 2015). Participants were examined in the supine position with both arms stretched above their head. Using a scout image of the body, the scan was positioned and established at the L4-L5 vertebral level<sup>31</sup>. The VF was quantified by delineating the intra-abdominal cavity at the internal most aspect of the abdominal and oblique muscle walls surrounding the cavity and the posterior aspect of the vertebral body. The ScF area was quantified by highlighting fat located between the skin and the external most aspect of the abdominal muscle wall. Deep ScF (DScF) and superficial ScF (SScF) areas were measured by delineating the

subcutaneous fascia within the ScF and by computing areas of the layers of fat on each side of the fascia (Misra et al., 1997). The cross-sectional areas of fat were highlighted and computed using an attenuation range of  $-190$  to  $-30$  Hounsfield Units (HU). With use of an attenuation range of  $0$ - $100$  HU, the muscle attenuation quantified the surface area of the skeletal muscle. Test-retest measures of the different body fat distribution indexes on 10 ct scans yielded a mean absolute difference of  $\pm 1\%$  (Brochu et al., 2001).

**2.6. CR intervention:** The main hypothesis of this study was to reduce body weight by 10% after 6-month caloric restriction program. CR level was determinate by subtracting 500-800 kcal/day from baseline resting metabolic rate multiplied by a sedentary physical activity factor of 1.4 (Tremblay, Pelletier, Doucet, & Imbeault, 2004). For all participant, the diet was standardized accordingly to the recommendations of the *American Heart Association* (Krauss et al., 1996) (55 %, 30 %, and 15 % of energy intake from carbohydrates, total fat, and proteins). CR weight loss program has been previously described (Brochu et al., 2009).

**2.7. Oral glucose tolerance test (OGTT):** To identify undiagnosed diabetic participants at baseline, which was an exclusion criterion, a 2-h 75 g OGTT was performed in the morning after a 12-h fast according to the guidelines of the *American Diabetes Association* (ADA, 2004). Plasma glucose (COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montreal, Canada) and insulin levels (using a human insulin-specific radioimmunoassay; RIA kit; Linco Research, St Charles, MO) were determined using blood sample collected at 0, 30, 60, 90 and 120 min. Details for procedures had been previously described (Brochu et al., 2009).

**2.8. Insulin sensitivity:** Participants underwent a 3-h euglycemic/hyperinsulinemic clamp. Following the standard procedure<sup>36</sup>, participants were required to come the laboratory after an overnight fast of 12 h Testing began at 07:30 AM. An infusion of 20 % dextrose and insulin was cannulated in an antecubital vein, while the other arm was cannulated for the sampling of blood. Over the span of 30 min, three basal samples of plasma glucose and

insulin were taken. Subsequently, participants were given a primed-constant insulin infusion for 180 min, at the rate of 75 mU/m<sup>2</sup>/min. Plasma glucose was measured every 10 min with a glucose analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA) and maintained at fasting level using a variable infusion rate of 20 % dextrose. During the last 30 min of the euglycemic/hyperinsulinemic clamp, blood was drawn every 10 min, to determine plasma glucose and insulin levels. The mean rate of glucose disposal (exogenous dextrose infusion), during the last 30 min of the clamp, was considered as the insulin sensitivity index, or “M” value.

**2.9. Lipids profile:** Total cholesterol (C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride levels were measured after 12 h overnight fast. The COBAS INTEGRA 400 analyzer (Roche Diagnostics, Montreal, Canada) was used to analyzing total cholesterol, HDL-C, and triglyceride levels, which were used in the Friedewald formula (Friedewald, Levy, & Fredrickson, 1972) to calculate LDL- C levels.

**2.10. Resting blood pressure:** After 10 min of rest, blood pressure was measured in a sitting position on the left arm (Dinamap, Welch Allyn, San Diego, CA). For each participant, we used an appropriate cuff size based on arm circumference (Beevers, Lip, & O'Brien, 2001).

**2.11. Characterization of participants with and without the MetS:** Participants were characterized as having the MetS based on the harmonized definition (K. G. Alberti et al., 2009). MetS required at least three of the following criteria: elevated waist circumference (>88 cm in women), hypertriglyceridemia ( $\geq 1.69$  mmol/l), low HDL-C (<1.30 mmol/l in women), high blood pressure ( $\geq 130/85$  mm Hg or pharmacological treatment for hypertension), and elevated fasting plasma glucose levels ( $\geq 5.6$  mmol/l).

**2.12. Statistical Analyses:** Data are presented as means  $\pm$  SD. *Unpaired t-tests* were performed to compare groups' means, whereas *ANOVA for repeated measures* were used to examine changes after the intervention within each group and between groups (*Time*  $\times$

*Group* interaction). When a significant *Time*  $\times$  *Group* interaction was found, a *paired t-test* was performed to detect the time effect within each group. The *McNemar's chi-square test* was used for MetS paired change. All analyses were performed using SPSS 17.0 program for windows (SPSS, Chicago, IL), with statistical significance set at  $P < 0.05$ .

### 3. RESULTS

Among our cohort ( $n = 73$ ), twenty participants (27.4%) displayed the MetS, while fifty-three (72.6%) didn't have the condition at baseline (Table 1). The prevalence of the components of the MetS was: none (4.1%), one (37%), two (31.5%), three (19.2%) and four (8.2%). Both groups were comparable for age. As anticipated, the MetS group displayed overall significant worse values for body composition indices and the cardiometabolic profile compared to the group without MetS. Results showed that both groups significantly improve the majority of body composition and body fat distribution indices after the 6-month CR intervention ( $P$  between 0.02 and 0.0001); though no differences were observed between groups.

Measures of the cardiometabolic profile are presented in (Table 2). Fasting glucose, total cholesterol, LDL-C, as well as resting systolic and diastolic blood pressure were similar between groups at baseline. However, participants with MetS had worse values for fasting insulin, glucose disposal, triglycerides, HDL-C, total-C/HDL-C ratio and triglycerides/HDL-C ratio. To the exception of triglycerides and triglycerides/HDL-C ratio, which were greater reduced in participants with MetS ( $P = 0.02$  and  $P = 0.03$ ; respectively), both groups showed similar responses for the other cardiometabolic parameters following the intervention.

Finally, fifty-five patients displayed no change in MetS status after the intervention. Twelve out of twenty (60%) participants with MetS at baseline did not have the condition after the intervention ( $P = \text{NS}$ ; Table 3); with a mean number of MetS factors that decreased from  $3.10 \pm 0.32$  to  $2.17 \pm 0.98$  ( $P \leq 0.001$ ; Figure 2). For the participant without MetS at baseline, six out of fifty-three (11.3%) developed the condition after the intervention ( $P = \text{NS}$ ; Table 3); with no significant change in the overall mean number of MetS factors ( $1.36 \pm 0.76$  to  $1.30 \pm 0.95$ ;  $P = \text{NS}$ ; Figure 1).

#### 4. DISCUSSION

To our knowledge, only a few studies have compared the effect of weight loss on lipid profile and glucose homeostasis indices in individuals with or without MetS (Case et al., 2002; Evangelou et al., 2010; Hong et al., 2005a). Except for plasma triglyceride levels and the triglycerides/HDL-C ratio which decrease significantly more in participants with MetS, our results showed that both groups displayed similar improvements for lipid profile and glucose homeostasis indices. These results are not in agreement with those reported from other studies. For example, Case and al. (2002) showed significant improvements for total cholesterol, triglycerides and fasting glucose levels in men and women ( $IMC = 40.7 \pm 9.7 \text{ kg/m}^2$ ) aged between 35 and 55 years with MetS compared to those without MetS after a 16-week very low CR intervention (Case et al., 2002). Also, Hong and al. (2005) showed greater improvements for fasting glucose, total cholesterol, triglyceride and LDL-Chol levels after a 12-week very low CR (energy intake between 500 and 800 kcal/day) combined with exercise and behavioral interventions in Participants and African-American women ( $40.8 \pm 10.1 \text{ kg/m}^2$ ) aged between 30 and 50 years with MetS or without MetS. Interestingly, these two latter studies also reported significant and greater improvements in body composition in participants with MetS compared to those without MetS; which was not the case in the present study.

Results of the present study are in agreement with those of Hong and al. (2005) who reported that 38.3% (23/60) of their participants had their MetS resolved ( $P = 0.024$ ); while 10.8% of them without MetS (10/92) presented the condition after the CR intervention ( $P = 0.024$ ). In comparison, 60% (12/20,  $P = \text{NS}$ ) of participants with MetS at baseline didn't have the condition after the CR intervention. Overall, participants in this subgroup improved significantly their triglycerides levels; with a correlation of  $r = 0.68$  ( $p = 0.04$ ; data not shown) between changes in VF and changes in triglycerides. Interestingly, no association was observed between changes in triglyceride levels and changes in VF in participants who still had the MetS after the intervention (data not shown). Also, no significant change for the



other components of MetS was observed. Additionally, in the group of participants without MetS at baseline, 11.3% (6/53,  $P = \text{NS}$ ) of them presented the condition after the CR intervention. We also performed power analysis to see if differences in  $P$  values between our study and the one from Hong and al. (2005) were simply a question of number of participants. As a matter of fact, data indicated that 160 to 170 participants (with the same ratio per group) would have allowed us to detect significant changes in MetS status. Finally, and despite similar results, the study by Hong and al. (2005) and our present different characteristics related to study design and populations studied, as described in the previous paragraph; which reinforce the importance of our results.

Despite the importance of their results, Hong and al (2005) did not provide explanations or hypotheses to explain their observation. For that reason, exploratory analyzes were performed to identify factors that could explain the variation in the responses to CR intervention for the cardiometabolic profile in the present study. For the group with MetS at baseline, we compared the 12 participants that had not the MetS after the CR intervention with those who still had the MetS. Despite small differences, we observed that the sub-group without MetS following the CR intervention had significantly lower FFM and VF at baseline (results not shown). Also, both groups decreased significantly the majority of their anthropometrics indices, with no significant difference between groups, after the CR intervention. Finally, no significant differences were found between both sub-groups for changes in total energy intake, total daily energy expenditure and physical activity energy expenditure (results not shown). Considering these observations, and the significant weight loss and VF reduction in both sub-groups, it is difficult to explain why 12 out of 20 participants resolved their MetS; while others did not. Our observations suggest that other factors are involved. In this regard, data shown that the effect of dietary modifications on metabolic profile varies considerably between individuals (Beynen, Katan, & Van Zutphen, 1987; Blundell et al., 2005; Denke, Adams-Huet, & Nguyen, 2000; Denke & Grundy, 1994; Jacobs, Anderson, Hannan, Keys, & Blackburn, 1983). In 1986, Katan and al. reported that

some individuals categorized as *lower responders* appeared to be relatively insensitive to a dietary intervention with high cholesterol levels, while individuals categorized as *higher responders* display greater sensitivity to the intervention (Katan et al., 1986). Researchers proposed that ethnicity, hormonal status, obesity, lipoprotein disorders and genetic predisposition may partly explain the inter-individual variation in response to diets interventions (Friedlander, Leitersdorf, Vecsler, Funke, & Kark, 2000; Holtzman, 1988; Howell, McNamara, Tosca, Smith, & Gaines, 1997). These observations were confirmed from more recent studies (Clark, Herron, Waters, & Fernandez, 2006; Herron et al., 2002; Herron et al., 2003). In their study, Herron and al. (2002) investigated the effect of a rich dietary cholesterol supplementation (640 mg additional dietary cholesterol *per day*) in pre-menopausal Participants and Hispanic women aged between 18 and 49 years. They reported that lower-responders ( $< 0.05$  mmol/L increases in total plasma cholesterol for each additional 100 mg of dietary cholesterol consumed *per day*) had no impact on LDL-Chol or HDL-Chol levels during the intervention compared to higher-responders ( $\geq 0.06$  mmol/L increase in total blood cholesterol for each additional 100 mg of dietary cholesterol consumed *per day*), which increased both lipoproteins. Similar results were reported in men aged between 18 and 57 years (Herron et al., 2003). Taken together, we may hypothesize that responders and non-responders to CR intervention might be genetically predisposed to respond differently.

Another interesting finding of the present study is the metabolic deteriorations observed after the CR intervention in six participants in the group without MetS at baseline considering the large amount of evidence concerning the beneficial effects of weight loss on metabolic profile (Headland, Clifton, Carter, & Keogh, 2016). It is important to note that both sub-groups (without and with MetS development) had similar changes in body composition after the intervention. However, explanatory analyses revealed that at baseline, each participant in the group who developed MetS had cardiometabolic values near the proposed thresholds for each component of the MetS (data not shown). In average, they also

displayed negative responses for the majority of components of MetS after the CR intervention, but changes were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). In addition, we noted a significant reduction for total daily energy expenditure ( $-316 \pm 296$  kcal/d,  $p = 0.04$ ) compared to those who were still free of MetS ( $-75 \pm 61$  kcal/d,  $p = 0.15$ ) (data not shown). This reduction in total daily energy expenditure following CR induced-weight loss program is an untoward metabolic response that has been reported by other researchers (Kerksick et al., 2009; Luscombe, Clifton, Noakes, Farnsworth, & Wittert, 2003). All these observations could partly explain the development of MetS in this subgroup of participants after the CR intervention.

The negative cardiometabolic response observed following CR intervention in some individuals is clinically important as hypocaloric diet is part of standard of care in obese participants with MetS (Abete et al., 2010; Volek & Feinman, 2005). In this regard, other studies showed that the metabolic response following weight loss varies considerably between individuals. For example, Schaefer and al. (1997) reported variations between +13% and -39% for LDL-Chol in men, and between +13% and -39% in women following the *National Cholesterol Education Program (NCEP)* Step 2 diets (Schaefer et al., 1997). In a meta-analysis published in 2005, examining the effects of very low-carbohydrate diets on blood lipoproteins and cardiovascular disease risk factors, Jeff and al. (Volek & Feinman, 2005) concluded that 1) the response varies considerably between individuals and 2) CR was associated with increases in total cholesterol and LDL-Chol levels in some individuals. Similar results were reported in a meta-analysis of randomized controlled trials published by Nordmann and al. in 2006 following low carbohydrate intervention (Nordmann et al., 2006). Genotype and environment could partly explain individual variations in response to dietary interventions (Asztalos et al., 2000; C. Bouchard, 2008; Ottman, 1990). Studies conducted in monozygotic and dizygotic twins have reported genetic-environment interaction effects regarding body composition (Gringras & Chen, 2001; Piha, Ronnema, & Koskenvuo, 1994); while others showed that genetic components, independently of environmental

factors, could be involved in the variability of cardiometabolic responses following weight loss interventions (C. Bouchard et al., 1990; Krauss, 2001; Lakka et al., 2004).

It has been reported that persistent organic pollutants, preferentially stored in the fat compartment and released into the circulation during weight loss, may contribute to these negative responses and cardiometabolic deterioration after weight loss (Cheikh Rouhou, Karelis, St-Pierre, & Lamontagne, 2016b). In this regard, Dirinck and al. (2015) showed that, in obese women who lost body weight after 6 months, persistent organic pollutant in circulation increased by approximately 50%. The same study suggested that increases in persistent organic pollutant levels were more pronounced in participants losing more VF (Dirinck et al., 2015a). Also, studies' results suggest that high circulating levels of persistent organic pollutant are associated with higher prevalence of metabolically abnormal obese phenotype (Gauthier et al., 2014) and MetS (D. H. Lee, Lee, Porta, Steffes, & Jacobs, 2007); as well as with insulin resistance (D. H. Lee, Lee, Jin, et al., 2007), type 2 diabetes (D. H. Lee, Jacobs, & Porta, 2006; Ngwa, Kengne, Tiedeu-Atogho, Mofo-Mato, & Sobngwi, 2015) and cardiovascular diseases (Ha, Lee, & Jacobs, 2007). However, the association between persistent organic pollutants released from the adipose tissue and cardiometabolic disturbances remains unresolved.

Several limitations of our study should be noted. First, our cohort is composed of overweight and obese postmenopausal women; which limits the generalization of our results. Second, it is likely that the “relatively normal” cardiometabolic profile of participants at baseline may have limited our ability to observe improvements for some variables of interest. For example, Nicklas and al. (1997) reported that postmenopausal women with the most abnormal baseline cardiometabolic profile showed the greatest improvement after weight loss (Nicklas, Katznel, Bunyard, Dennis, & Goldberg, 1997). Third, compared to Case and al. (2002), the modest decreases for body weight and visceral adipose tissue in both groups may also have limited our ability to detect significant cardiometabolic improvements. Fourth, our small sample size has limited our ability to detect significant changes in MetS

status. Indeed, as stated above, results from power analyses on our data indicated that 160 to 170 participants (with the same ratio per group) would have allowed us to detect significant changes in MetS status. Despite these limitations, the present study is strengthened by the well-characterized cohort using the best available techniques for the measurement of body composition, body fat distribution and glucose disposal. Second, we used a 1-month weight stabilization period prior testing in order to minimize the impact of body weight fluctuations on variables of interest (Brochu et al., 2003). Finally, despite the fact that the study population was composed only of overweight and obese postmenopausal women, we had a broad range of values for age, body composition, and body fat distribution. All in all, we consider that the methodology used strengthens our results.

## **5. Conclusion**

In conclusion, participants with and without MetS experienced similar improvements for body composition, body fat distribution indices and cardiometabolic profile after the CR restriction intervention. Despite no overall significant effects on MetS status in both groups, heterogeneous results were obtained in response to improvements in body composition in overweight/obese postmenopausal women; with some improving the MetS while other displaying deteriorations. These results seem to suggest that CR intervention may improve cardiometabolic profile in the majority of overweight or obese individuals but some could see their metabolic status deteriorate such as developing MetS, especially if they reduce their total daily energy expenditure. Thus, we may need to reconsider the general concept that body weight loss necessary translates to a better cardiometabolic profile in all individual and that everyone can benefit equally from dietary intervention. More studies are however needed to better understand inter-individual response to weight loss.

## 6. ACKNOWLEDGMENT

We thank all participants and all research staff who contributed to this project. RRL was a senior FRQS (Fonds de Recherches en Sante du Québec). The Montreal–Ottawa New Emerging Team in Obesity Group thanks Lyne Messier, RD (study coordinator); Diane Mignault (lab technician); Isabelle Vignault and Jennifer Levasseur, RN; and the participants for their exceptional involvement in this study. This study was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: OHN – 63279; New Emerging Team in Obesity; University of Montreal and University of Ottawa, MONET Study). Finally, the authors declared no conflict of interest.

## 7. REFERENCES

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20 2009;120(16):1640-1645.
2. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 1 2015;66(9):1050-1067.
3. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. May 19 2015;313(19):1973-1974.
4. Riediger ND, Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Oct 18 2011;183(15):E1127-1134.
5. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2003;88(6):2404-2411.
6. Liu SJ, Guo ZR, Hu XS, et al. Risks for type-2 diabetes associated with the metabolic syndrome and the interaction between impaired fasting glucose and other components of metabolic syndrome the study from Jiangsu, China of 5 years follow-up. *Diabetes research and clinical practice*. Jul 2008;81(1):117-123.
7. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 28 2010;56(14):1113-1132.
8. Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, et al. Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *The Canadian journal of cardiology*. Mar-Apr 2011;27(2):124-131.
9. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Apr 27 2004;101(17):6659-6663.
10. Meckling KA, Sherfey R. A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. Aug 2007;32(4):743-752.
11. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. Nov 2003;42(5):878-884.
12. Su HY, Lee HC, Cheng WY, Huang SY. A calorie-restriction diet supplemented with fish oil and high-protein powder is associated with reduced severity of metabolic syndrome in obese women. *European journal of clinical nutrition*. Mar 2015;69(3):322-328.
13. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight

- and obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2008;93(9):3373-3380.
14. Hong K, Li Z, Wang HJ, Elashoff R, Heber D. Analysis of weight loss outcomes using VLCD in black and white overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *International journal of obesity (2005)*. Apr 2005;29(4):436-442.
  15. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. Sep 2008;51(9):1752-1754.
  16. Myette-Cote E, Doucet E, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM, Brochu M. Changes in glucose disposal after a caloric restriction-induced weight loss program in obese postmenopausal women: characteristics of positive and negative responders in a Montreal-Ottawa New Emerging Team study. *Menopause (New York, N.Y.)*. Jan 2015;22(1):96-103.
  17. Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes, obesity & metabolism*. Nov 2002;4(6):407-414.
  18. Evangelou P, Tzotzas T, Christou G, Elisaf MS, Kiortsis DN. Does the presence of metabolic syndrome influence weight loss in obese and overweight women? *Metabolic syndrome and related disorders*. Apr 2010;8(2):173-178.
  19. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. Jan 16 2002;287(3):356-359.
  20. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama*. Apr 5 2006;295(13):1549-1555.
  21. Brochu M, Malita MF, Messier V, et al. Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2009;94(9):3226-3233.
  22. Brochu M, Tchernof A, Turner AN, Ades PA, Poehlman ET. Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? *Metabolism: clinical and experimental*. May 2003;52(5):599-604.
  23. Weinsier RL, Nagy TR, Hunter GR, Darnell BE, Hensrud DD, Weiss HL. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory. *The American journal of clinical nutrition*. Nov 2000;72(5):1088-1094.
  24. Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, et al. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. May 2008;16(5):1085-1093.
  25. Demerath EW, Schubert CM, Maynard LM, et al. Do changes in body mass index percentile reflect changes in body composition in children? Data from the Fels Longitudinal Study. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):e487-495.
  26. Kyle UG, Genton L, Gremion G, Slosman DO, Pichard C. Aging, physical activity and height-normalized body composition parameters. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Feb 2004;23(1):79-88.



27. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. Jul-Aug 2003;19(7-8):597-604.
28. Ramsay SE, Whincup PH, Shaper AG, Wannamethee SG. The relations of body composition and adiposity measures to ill health and physical disability in elderly men. *American journal of epidemiology*. Sep 1 2006;164(5):459-469.
29. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. Jul 2002;26(7):953-960.
30. Misra A, Garg A, Abate N, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obesity research*. Mar 1997;5(2):93-99.
31. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Mar 2001;86(3):1020-1025.
32. Tremblay A, Pelletier C, Doucet E, Imbeault P. Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. Jul 2004;28(7):936-939.
33. Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, et al. Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. Oct 1 1996;94(7):1795-1800.
34. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. Jun 1972;18(6):499-502.
35. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ (Clinical research ed.)*. Apr 28 2001;322(7293):1043-1047.
36. Beynen AC, Katan MB, Van Zutphen LF. Hypo- and hyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Advances in lipid research*. 1987;22:115-171.
37. Blundell JE, Stubbs RJ, Golding C, et al. Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high-fat diet. *Physiology & behavior*. Dec 15 2005;86(5):614-622.
38. Denke MA, Adams-Huet B, Nguyen AT. Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: A study in families. *Jama*. Dec 6 2000;284(21):2740-2747.
39. Denke MA, Grundy SM. Individual responses to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia. *Archives of internal medicine*. Feb 14 1994;154(3):317-325.
40. Jacobs DR, Jr., Anderson JT, Hannan P, Keys A, Blackburn H. Variability in individual serum cholesterol response to change in diet. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*. Jul-Aug 1983;3(4):349-356.
41. Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, Nobels A. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *American journal of epidemiology*. Feb 1986;123(2):221-234.

42. Friedlander Y, Leitersdorf E, Vecsler R, Funke H, Kark J. The contribution of candidate genes to the response of plasma lipids and lipoproteins to dietary challenge. *Atherosclerosis*. Sep 2000;152(1):239-248.
43. Holtzman NA. Genetic variation in nutritional requirements and susceptibility to disease: policy implications. *The American journal of clinical nutrition*. Dec 1988;48(6):1510-1516.
44. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. Jun 1997;65(6):1747-1764.
45. Clark RM, Herron KL, Waters D, Fernandez ML. Hypo- and hyperresponse to egg cholesterol predicts plasma lutein and beta-carotene concentrations in men and women. *The Journal of nutrition*. Mar 2006;136(3):601-607.
46. Herron KL, Vega-Lopez S, Conde K, et al. Pre-menopausal women, classified as hypo- or hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge. *Journal of the American College of Nutrition*. Jun 2002;21(3):250-258.
47. Herron KL, Vega-Lopez S, Conde K, Ramjiganesh T, Shachter NS, Fernandez ML. Men classified as hypo- or hyperresponders to dietary cholesterol feeding exhibit differences in lipoprotein metabolism. *The Journal of nutrition*. Apr 2003;133(4):1036-1042.
48. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016;8(6).
49. Kerkick C, Thomas A, Campbell B, et al. Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutrition & metabolism*. 2009;6:23.
50. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, Farnsworth E, Wittert G. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on weight loss and energy expenditure after weight stabilization in hyperinsulinemic subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. May 2003;27(5):582-590.
51. Abete I, Astrup A, Martinez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutrition reviews*. Apr 2010;68(4):214-231.
52. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutrition & metabolism*. 2005;2:31.
53. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *The American journal of clinical nutrition*. Mar 1997;65(3):823-830.
54. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. Feb 13 2006;166(3):285-293.
55. Asztalos B, Lefevre M, Wong L, et al. Differential response to low-fat diet between low and normal HDL-cholesterol subjects. *Journal of lipid research*. Mar 2000;41(3):321-328.

56. Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. Dec 2008;16 Suppl 3:S5-s10.
57. Ottman R. An epidemiologic approach to gene-environment interaction. *Genetic epidemiology*. 1990;7(3):177-185.
58. Gringras P, Chen W. Mechanisms for differences in monozygous twins. *Early human development*. Sep 2001;64(2):105-117.
59. Piha SJ, Ronnema T, Koskenvuo M. Autonomic nervous system function in identical twins discordant for obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. Aug 1994;18(8):547-550.
60. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *The New England journal of medicine*. May 24 1990;322(21):1477-1482.
61. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annual review of nutrition*. 2001;21:283-295.
62. Lakka HM, Tremblay A, Despres JP, Bouchard C. Effects of long-term negative energy balance with exercise on plasma lipid and lipoprotein levels in identical twins. *Atherosclerosis*. Jan 2004;172(1):127-133.
63. Cheikh Rouhou M, Karelis AD, St-Pierre DH, Lamontagne L. Adverse effects of weight loss: Are persistent organic pollutants a potential culprit? *Diabetes & metabolism*. Jun 16 2016.
64. Dirinck E, Dirtu AC, Jorens PG, Malarvannan G, Covaci A, Van Gaal LF. Pivotal role for the visceral fat compartment in the release of persistent organic pollutants during weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Oct 15 2015;jc20152571.
65. Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2014;99(6):E1061-1066.
66. Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia*. Sep 2007;50(9):1841-1851.
67. Lee DH, Lee IK, Jin SH, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes care*. Mar 2007;30(3):622-628.
68. Lee DH, Jacobs DR, Jr., Porta M. Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *Journal of epidemiology and community health*. Dec 2006;60(12):1006-1008.
69. Ngwa EN, Kengne AP, Tiedeu-Atogho B, Mofo-Mato EP, Sobngwi E. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:41.
70. Ha MH, Lee DH, Jacobs DR. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environmental health perspectives*. Aug 2007;115(8):1204-1209.

71. Nicklas BJ, Katzel LI, Bunyard LB, Dennis KE, Goldberg AP. Effects of an American Heart Association diet and weight loss on lipoprotein lipids in obese, postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. Oct 1997;66(4):853-859.

Table 1. Body composition of women with and without metabolic syndrome (MetS)

	With MetS		Without MetS		Time effect P values	Time*Groups effect P values
	N= 20		N= 53			
	Baseline	Post	Baseline	Post		
Age (yrs)	56.9 ± 4.8	56.9 ± 4.8	58.7 ± 4.8	58.7 ± 4.8		
Body weight (kg)	91.3 ± 14.3	84.4 ± 14.2 <sup>b</sup>	81.7 ± 12.2 <sup>a</sup>	76.6 ± 12.3	0.0001	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34.5 ± 4.7	31.8 ± 4.4 <sup>b</sup>	31.7 ± 4.3 <sup>a</sup>	29.7 ± 4.2	0.0001	NS
Waist circumference (cm)	101.4 ± 8.6	96.1 ± 8.5 <sup>b</sup>	95.1 ± 8.5 <sup>a</sup>	90.0 ± 9.1	0.0001	NS
<b><i>DXA measures</i></b>						
%FM	47.0 ± 4.7	43.9 ± 6.3	44.8 ± 4.5	42.3 ± 4.1	0.0001	NS
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.3 ± 3.6	14.2 ± 3.3	14.4 ± 3.1	12.6 ± 3.2	0.0001	NS
Total FM (kg)	43.1 ± 9.3	37.6 ± 10.1 <sup>b</sup>	37.2 ± 8.3 <sup>a</sup>	32.6 ± 8.3	0.0001	NS
Trunk FM (kg)	21.3 ± 4.6	18.2 ± 5.6 <sup>b</sup>	17.6 ± 3.8 <sup>a</sup>	15.1 ± 4.3	0.0001	NS
Appendicular FM (kg)	21.0 ± 4.8	18.5 ± 5.4	18.5 ± 4.5	16.4 ± 3.2	0.0001	NS
LBMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.1 ± 1.8	16.6 ± 1.1 <sup>b</sup>	16.3 ± 2.1 <sup>a</sup>	16.1 ± 1.2	0.001	NS
Total LBM (kg)	45.6 ± 7.3	44.1 ± 5.6 <sup>b</sup>	42.0 ± 6.1 <sup>a</sup>	41.5 ± 5.2	0.001	NS
Trunk LBM (kg)	21.9 ± 4.2	21.1 ± 3.5 <sup>b</sup>	19.2 ± 3.4 <sup>a</sup>	19.0 ± 3.2	0.01	NS
Appendicular LBM (kg)	20.2 ± 3.3	19.5 ± 2.3	19.4 ± 2.5	19.2 ± 2.1	0.01	NS
<b><i>CT scan (L4-L5 level)</i></b>						
Visceral fat (L4-L5, cm <sup>2</sup> )	199 ± 49	169 ± 53	177 ± 55 <sup>a</sup>	155 ± 57	0.000	NS
ScF (L4-L5, cm <sup>2</sup> )	514 ± 114	451 ± 126	457 ± 112	409 ± 114	0.000	NS
SScF (L4-L5, cm <sup>2</sup> )	249 ± 53	218 ± 71	227 ± 68	194 ± 65	0.000	NS
DScF (L4-L5, cm <sup>2</sup> )	264 ± 74	233 ± 62	234 ± 61	214 ± 60	0.000	NS
Muscle attenuation (HU)	48.4 ± 4.6	47.9 ± 5.1	49.2 ± 3.0	49.3 ± 3.0	0.02	NS



Data are presented as means ± standard deviation. BMI: body mass index; FM: fat mass; %FM: percent fat mass; FMI: fat mass index; LBM: lean body mass; LBMI: lean body mass index; Scf: subcutaneous fat; SScF: superficial subcutaneous fat; DScF: deep subcutaneous fat.

*Unpaired t-tests* were performed to compare groups' means, whereas *ANOVA for repeated measures* were used to examine changes after the caloric restriction (CR) intervention within each group and between groups (*Time × Group*). <sup>a</sup> Significant difference between groups at baseline ( $P < 0.05$ ); <sup>b</sup> Significant difference between groups after the CR intervention ( $P < 0.05$ ).

Table 2. Metabolic profile of women with and without metabolic syndrome (MetS)

	With MS N= 20		Without MS N= 53			
	Baseline	Post	Baseline	Post	Time effect P values	Time*Groups effect P values
<b>Glucose homeostasis</b>						
Fasting insulin ( $\mu$ U/ml)	19.4 $\pm$ 8.8	15.8 $\pm$ 7.6	14.8 $\pm$ 4.7 <sup>a</sup>	13.2 $\pm$ 5.1	0.0001	NS
Fasting glucose (mmol/liter)	5.37 $\pm$ 0.61	5.21 $\pm$ 0.59	5.08 $\pm$ 0.48	5.08 $\pm$ 0.53	NS	0.08
Glucose disposal (mg/kg/min)	5.01 $\pm$ 1.20	5.95 $\pm$ 1.97 <sup>b</sup>	6.33 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	6.80 $\pm$ 1.62	0.003	NS
Relative glucose disposal (mg/kg LBM/min)	9.42 $\pm$ 2.35	10.45 $\pm$ 3.03	11.53 $\pm$ 2.43 <sup>a</sup>	11.75 $\pm$ 2.54	NS	NS
<b>Lipid profile</b>						
Triglycerides (mmol/liter)	2.34 $\pm$ 0.72	1.95 $\pm$ 0.96 <sup>c</sup>	1.46 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>	1.38 $\pm$ 0.58	0.0001	0.02
Total chol (mmol/liter)	5.14 $\pm$ 0.88	5.02 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>	5.59 $\pm$ 0.95	5.53 $\pm$ 0.88	NS	NS
LDL-chol (mmol/liter)	2.88 $\pm$ 0.79	2.97 $\pm$ 0.73 <sup>b</sup>	3.38 $\pm$ 0.80	3.40 $\pm$ 0.78	NS	NS
HDL-chol (mmol/liter)	1.18 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>	1.53 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	1.49 $\pm$ 0.27	NS	NS
Total cholesterol/HDL-chol ratio	4.37 $\pm$ 0.81	4.42 $\pm$ 1.02 <sup>b</sup>	3.72 $\pm$ 0.79 <sup>a</sup>	3.82 $\pm$ 0.91	NS	NS
Triglyceride/ HDL-chol ratio	2.00 $\pm$ 0.63	1.76 $\pm$ 1.01 <sup>b,c</sup>	1.01 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>	0.99 $\pm$ 0.57	0.001	0.03
<b>Resting blood pressure</b>						
Systolic (mm Hg)	122.4 $\pm$ 14.9	118.9 $\pm$ 17.6	121.8 $\pm$ 15.3	122.4 $\pm$ 16.9	NS	NS
Diastolic (mm Hg)	77.5 $\pm$ 7.6	75.5 $\pm$ 6.4	75.7 $\pm$ 7.8	74.6 $\pm$ 8.3	0.08	NS

Data are presented as means  $\pm$  SD.

Total chol: total cholesterol; LDL-chol: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-chol: High-density lipoprotein cholesterol.

Unpaired *t* tests were performed to compare groups' means, whereas ANOVA for repeated measures were used to examine changes after the caloric restriction (CR) intervention within each group and between groups (*Time*  $\times$  *Group* interaction). When a significant *Time*  $\times$  *Group* interaction was found, a paired *t*-test was performed to quantify the time effect within each group. <sup>a</sup> Significant difference between groups at baseline ( $P < 0.05$ ); <sup>b</sup> Significant difference between groups after CR intervention ( $P < 0.05$ ). <sup>c</sup> Significant change following the intervention ( $P < 0.05$ ).

**Table 3. Paired change in MetS status after intervention**

MetS status at baseline & MetS status after-intervention			
MetS status at baseline	MetS status after-intervention		
	(-) MetS	(+) MetS	Total
(-) MetS	47	6 (11.3%)	53
(+) MetS	12 (60%)	8	20

*McNemar's test* for paired change in MetS status;  $P = 0.238$ .

(-) MetS: without metabolic syndrome; (+) MetS: With metabolic syndrome.

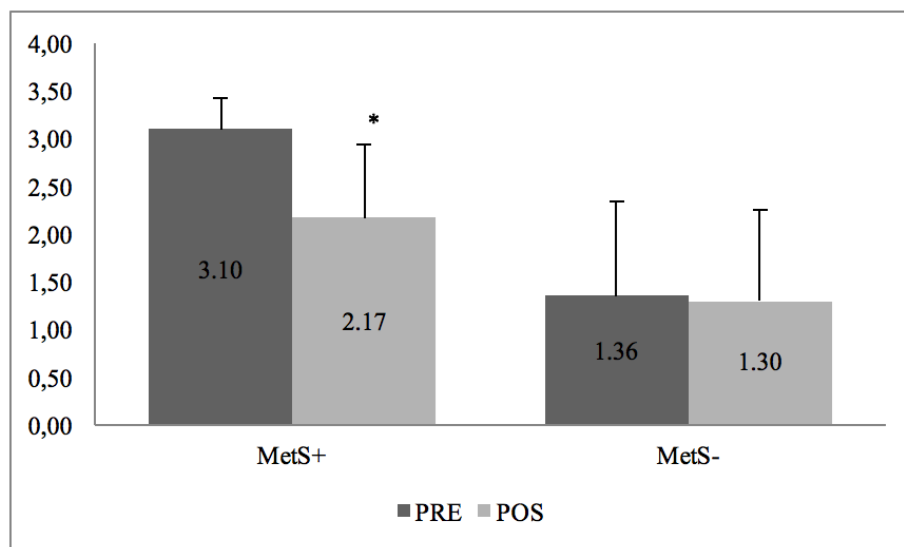


Fig. 1: Effect of caloric restriction intervention on the number of components of the metabolic syndrome (MetS) in participant with and without the MetS.

MetS+: with metabolic syndrome; MetS-: without metabolic syndrome

\*  $p < 0.001$  compared to baseline

**2.3 ARTICLE 2: Profiling obesity phenotypes and trajectory over 3 years among elderly: the Quebec Nutrition and Successful Aging (NuAge) study. A cluster analysis**

**Contributions de l'auteur**

Élaboration de l'idée originale, recension des écrits, analyses des données, interprétation des résultats, rédaction de l'article.

Article soumis pour publication dans la revue:

**Obesity Research & Clinical Practice (2018)**



**AUTORISATION D'INTÉGRATION**  
**D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION**  
**À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteure(s), co-auteur(s) de l'article intitulé : ***Profiling obesity phenotypes and trajectories in older adults of the Quebec NuAge cohort on Nutrition and Successful Aging : A cluster analysis***

Reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie **X** de la thèse ☐ constituante du mémoire

de l'étudiant(e) (nom) : Ahmed Ghachem

inscrit(e) au programme de Doctorat en gérontologie

\_\_\_\_\_  
 Signature Date : 03-04-2018

Nom Hélène Payette  
~~Coordonnées~~ ~~Professeure retraitée (01-01-2018), FMSS, Université de Sherbrooke~~

\_\_\_\_\_  
 Signature Date : 03/04/2018  
 Nom Pierrette Gaudreau  
 Coordonnées Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 St-Denis, Pavillon R, Bureau R05.436B-02, Montréal, QC. CA, H2X 0A9

\_\_\_\_\_  
 Signature Date : 04/04/2018  
 Nom Maimouna Bagna  
 Coordonnées \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Signature Date : 4 avril 2018  
 Nom Martin Brochu  
~~Coordonnées~~

\_\_\_\_\_  
 Signature Date : 04-04-2018

Nom Isabelle Dionne  
~~Coordonnées~~

**Profiling obesity phenotypes and trajectories in older adults of the Quebec NuAge cohort on Nutrition and Successful Aging: A cluster analysis**

Ahmed Ghachem <sup>1,2</sup>, Bagna M <sup>2,3</sup>, Payette H <sup>2,3</sup>, Morais JA <sup>4</sup>, Gaudreau P <sup>5,6</sup>, Brochu M<sup>1,2</sup>, Dionne IJ <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of physical activity sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, CANADA; <sup>2</sup> Research Centre on Aging, Social Services and Health Centre-University Institute of Geriatrics of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, CANADA. <sup>3</sup> Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada. <sup>4</sup> Division of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, McGill University and MUHC–Crabtree Nutrition Laboratories, Montreal, QC. <sup>5</sup> Centre Hospitalier de l'Université de Montréal Research Center, Montreal, QC. <sup>6</sup> Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC.

Corresponding author:

Isabelle J. Dionne, PhD

Research Centre on Aging

1036 Belvédère Sud

Sherbrooke, Québec, Canada

J1H 4C4

**Abstract:**

**Background:** Obesity is a complex and heterogeneous condition which develops from the interaction between several factors. Interventions have shown mitigated effects, likely due to this heterogeneity.

**Objectives:** First, we profiled and identified different subgroups of older obese individuals based on clusters of associated comorbidities. Then, we looked at the trajectory of these clusters 1) to assess stability and change in the identification of obese subgroups and 2) to determine key factors that might explain the transition between subgroups.

**Methods:** Obese men (N=193; BMI=  $33.15 \pm 2.69$  kg/m<sup>2</sup>) and women (N=220; BMI=  $33.71 \pm 3.71$  kg/m<sup>2</sup>) aged between 68 and 82 years were followed-up for 3 years. Outcome variables were: body composition, muscle strength, physical capacity, nutrition habits, psychological and physical health and social participation. Cluster analyses, stratified by gender, were used to identify distinct obese profiles at baseline and follow-up.

**Results:** Three distinct profiles based on variability in general health (GH), psychological health (PH) and physical capacity (PC) were identified [Cluster\_1: healthy obese (or GH+, PH+ and PC+); Cluster\_2: obese with low physical capacity (or GH+/-, PH+/- and PC -); Cluster\_3: unhealthy obese (or GH-, PH- and PC-)]. Over time, highly similar clusters were found with 66 % of men and 64 % of women remaining in the same cluster. Transitions between clusters were observed, particularly from cluster\_1 to cluster\_2 (30 %) in men and from cluster\_2 to cluster\_3 (50 %) in women. After 3 years of follow-up, men showed more changes in physical health, while women displayed changes in physical and psychological health, which translated by improvement or deterioration of the general health profile

**Conclusion:** This study presents a first step towards the determination of clusters of obesity, using a multi-information approach that may contribute to elaborate more effective interventions. Trajectory analysis showed that targeting physical capacity could prevent further health decline in older men, while physical and psychological states should be the

target in elderly women. Further studies are needed to investigate their association with other health outcomes.

## Introduction

Aging is a natural and inevitable process, which is generally accompanied by an increase in the number of chronic diseases such as coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes and some types of cancers (Ferrucci, Giallauria, & Guralnik, 2008). However, some researchers suggested that chronic diseases are not intrinsic to the aging process, but rather to the physiological, biological and physical changes accompanying aging (Kennedy et al., 2014; A. S. Ryan & Nicklas, 1999). Gains in fat mass leading to obesity is one of the most prevalent physical changes related to aging and it is considered as one of the major causes of chronic diseases and physical disabilities in the elderly (Decaria, Sharp, & Petrella, 2012; Ng et al., 2014; Zamboni et al., 2005).

Obesity is a multi-factorial condition, which mainly develops from complex synergistic interaction between genetic and environmental obesogenic factors (Hill, 2006). It is now well known that socioeconomic (McLaren, 2007; Mishra, Ball, Arbuckle, & Crawford, 2002), sociocultural (Caprio et al., 2008), nutritional (Ma et al., 2003; Mestas et al., 2012), physical activity (Wareham, van Sluijs, & Ekelund, 2005), behavioral (Hu et al., 2003) and psychological (M. C. Ryan & Thakore, 2002; Strine, Mokdad, Balluz, et al., 2008) factors are all somewhat involved in positive energy balance, which leads to obesity (Society, 2015). Hence, scientific evidence suggests that an effective management of obesity requires a more specific and complete approach combining multi-area interventions rather than focusing on only one or two aspects (Nguyen C, 2016; Skelton, DeMattia, Miller, & Olivier, 2006); which also implies multi- and interdisciplinary approaches. However, in order to do so, it may be relevant to first characterize obese individuals according to specific characteristics and needs.

Actually, various obesity phenotypes have been described over the past decades (Andres, 1980; Baumgartner et al., 2004; Bjorntorp, 1971; D. R. Bouchard & Janssen, 2010; Brochu et al., 2001; Koleva et al., 2002; N. B. Ruderman, Schneider, & Berchtold, 1981; N.

Ruderman, Berchtold, & Schneider, 1982; Vague, 1947a). We now know that some phenotypes are at greater risk of developing health problems (S. K. Lee et al., 2013; J. Park et al., 2011; S. Park et al., 2012; Roberson et al., 2014; Vecchie et al., 2017b), and that some respond differently to interventions (Cornier, Melanson, Salzberg, Bechtell, & Tregellas, 2012; Ghachem, Prud'homme, Rabasa-Lhoret, & Brochu, 2017; Hong, Li, Wang, Elashoff, & Heber, 2005b; Karelis, Messier, Brochu, & Rabasa-Lhoret; Myette-Cote et al., 2015; Normandin, Doucet, et al., 2015; Normandin, Senechal, Prud'homme, Rabasa-Lhoret, & Brochu, 2015). Taken together, these indicate that obesity is a complex and heterogeneous condition that may necessitate more targeted interventions.

Despite the complexity and the heterogeneous nature of obesity, body mass index (BMI) remains the main anthropometric marker of obesity (Keys et al., 1972; Quetelet, 1994). Although the use of this index has been successfully validated to determine the risk of comorbidities (Savva, Lamniso, & Kafatos, 2013), it does not reflect the complexity and heterogeneity of obesity, and does not provide thorough information about fat mass, fat distribution and fat-free mass that may help clinicians develop more effective and targeted interventions. BMI is thus appropriate to determine the prevalence of obesity at the population level (Flegal, Carroll, Ogden, & Johnson, 2002) but it needs to be completed with other tools in order to gather more complete information at the individual level. Such information includes cofactors and comorbidities: physical capacity, physical activity level, health-related quality of life, depression, functional autonomy, social participation and burden of chronic diseases. This may help target more effective interventions to treat obesity.

Therefore, the aim of the present study was to identify homogeneous subgroups of obese elderly using multiple-information at a person's level such as mentioned above. Then, trajectories of identified subgroups over 3 years will be investigated to 1) assess stability and change of obese subgroups and 2) to determine key factors that might explain the transition between subgroups.

## Methods

### Study population

Older individuals (n= 1793, women= 52.4 %) aged 64 to 84 years and in general good health at the time of recruitment were characterized and followed-up for three years in the *Quebec longitudinal study on nutrition and successful aging* (NuAge). Inclusion and exclusion criteria have been previously described (Gaudreau et al., 2007). For the present study, individuals with a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (men n= 193, BMI=  $33.1 \pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup>; and women n= 220, BMI of  $33.7 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>) with complete data were included in analyses. The study was approved by the Ethics committees of both the Sherbrooke University Institutes of Geriatrics and Montréal University Institutes of Geriatrics.

### Variables included in the cluster analysis

To identify potential variables of interest from the NuAge database, we first used the model published by the *Obesity Society* (2015) (Society, 2015) as a starting point. The model of *Obesity Society* represents the complexity of potential contributors to obesity and shows that it results from interactions between several factors such as environmental, economic, psychological, social, food behavior and biological. These factors were thus targeted in the database and potential factors related to obesity (described below) were selected only if 1) they were available each year, 2) they were measured on a continuous scale and 3) they were easily measurable (do not require sophisticated equipment).

**Physical capacity and activity levels:** The physical capacity score was calculated using 5 validated tests: Standing balance, walking speed, chair stand, timed-Up-and-Go and handgrip strength. Using quartiles of performance, each test was attributed a score of 1 to 4, which were summed to calculate the physical capacity score for each individual. The global score can be ranging between 0 and 20, as previously described (D. R. Bouchard, Langlois, Brochu, Dionne, & Baillargeon, 2011). On the other hand, the *Physical Activity Scale for the*

*Elderly questionnaire* (PASE) was used to assess physical activity levels (Washburn, Smith, Jette, & Janney, 1993).

**Health-related quality of life:** The Perception of health-related quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire (Brazier et al., 1992; Ware & Sherbourne, 1992). For this study, the physical and mental health summary scores were used, which are measured on a scale of 0 to 100, a higher score indicating better health.

**Depression level:** Depressive symptoms were assessed using the 30 items of the Geriatric Depression Scale (GDS) (Cheng et al., 2010). The total score ranges from 0 to 30 and a higher score indicates severe depression states.

**Functional autonomy:** Functional autonomy was assessed using the 29-item scale of the *Functional Autonomy Measurement System (SMAF)*. This allows to measure functional autonomy in 5 areas: activities of daily living, mobility, communication, mental function and instrumental activities of daily living. For each item, disability is scored on a 5-point scale: 0 (independent), -0.5 (with difficulty), -1 (need supervision), -2 (needs help), -3 (dependent). A total score of functional autonomy was computed as the sum of the 5 items (Hébert, 2001).

**Social participation:** The social participation sub-questionnaire from the *Elderly Activity Inventory Questionnaire* (Lefrançois, 2001) and *Participation and Activity Limitation Survey* (Canada, 2006) were used. A total of 19 social activities were identified (attended a sports event, taken on responsibilities within a community organization, met family members, etc.). A score of 1 was given for each activity done during the last month. Then, questions were summed to create the score of social participation, with values ranging from 0 to 19.

**Burden of chronic disease:** The burden of disease was assessed as the sum of reported chronic conditions, as previously described by our groups (D. R. Bouchard, Dionne, & Brochu, 2009). A higher score indicates a greater burden of chronic disease.

**Variables used to describe clusters**



The following variables were not included in the cluster analysis. They were mainly used to give more information about the formed clusters.

**Diet quality:** The diet quality was assessed using the *Canadian adaptation of the Healthy Eating Index* (C-HEI) (Kennedy et al., 2014; Shatenstein et al., 2012). The C-HEI is based on the *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) (Shatenstein et al., 2012). The total score ranges from 0 to 100.

**Socio-demographics and lifestyle:** Age, gender, education level (years), family income (x 1000 CND), marital status (% of single, widowed, married and divorced or separated), smoking status (% of nonsmoker, former, occasional or regular) and alcohol intake (units/month) were assessed by questionnaire (Gaudreau et al., 2007).

**Body composition:** Body weight was measured using an electronic scale (SECA707, Hambourg, Germany), while a wall stadiometer was used to measure standing height (Takei, Tokyo, Japan) (Lohman, 1989). Then body mass index was calculated [ $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ ]. Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm using a tape measure at midway between the lower rib margin and the iliac crest after normal exhalation; while hip circumference was measured at the widest portion of the buttocks (Gaudreau et al., 2007). Then, Waist/Hip ratio was calculated.

Fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) were measured using DXA (Lunar Prodigy; GE Medicals, Madison, WI) (Aubertin-Leheudre, Audet, Goulet, & Dionne, 2005). Then, total fat mass index [ $\text{total FM index} = \text{FM (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ ] and total fat-free mass index [ $\text{total FFM index} = \text{FFM (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ ] were calculated (Brochu et al., 2008a).

**Muscle strength:** Legs and arms muscle strength were measured using maximum isometric strength of knee extensors (belt resisted method) and elbow flexors (hand-held dynamometer Microfet, Hoggan Health Industries Draper Utah) (Nichols JF et al., 1992; Desrosiers J et al., 1998), as described by (Choquette et al., 2010; Gaudreau et al., 2007).

## **Data analyses**

Prior to performing the cluster analysis, data preparation was conducted. Outliers (values above 2 SD) were removed from the dataset and multicollinearity (using a correlation matrix) was also addressed. Continuous variables that were used to generate clusters were therefore z-transformed. Schwartz's Bayesian Information Criterion (BIC) was used to determine the optimal number of clusters (Fraley & Raftery, 2002).

Two-step cluster analysis procedures using a combination of hierarchical and partitioning clustering approaches were performed to identify sub-profiles of older obese individuals. The hierarchical cluster analysis using Ward's method with Euclidian distance was first used to identify optimal initial center values (initial centroids) of clusters. This information and the optimal number of clusters previously determined were then used as starting points (initial seeds) from the partitioning cluster method using an iterative K-means procedure. To assess the contribution of each variable in clusters formation, the coefficient of variation (CV= standard deviation / mean) was calculated and variables with greater CV were considered the most discriminating factors between clusters.

To investigate cluster trajectories, clusters identified at T1 were followed-up at T2, T3 and T4. Cross tabulations were then examined between measurement times and Kappa coefficient was calculated to determine the percentage of agreement between clusters over time. Finally, we compared individuals who were classified in a specific cluster at T1 and stayed in the same at T4 (stable profile) to those who transitioned from cluster to cluster between T1 and T4 (after 3-years follow-up). Analyses of variance (ANOVA) for repeated measures were performed on the centroid's variable means to examine the change between T1 and T4 within each cluster and between cluster (Time  $\times$  Cluster interaction). When a significant Time  $\times$  cluster interaction was found, a paired t-test was performed to detect the change between T1 and T4 within each group. All clustering steps mentioned above were

performed separately for men and women and were conducted using SPSS 20 program for windows (Armonk, NY: IBM Corp), with statistical significance set at  $P < 0.05$ .

## Results:

### Identification of clusters at T1

Three clusters were found to be the best fitting solution for both sexes. These clusters differed in terms of general health (GH), psychological health (PH), and physical capacity (PC). Based on the coefficients of variation, physical activity levels, depression level, functional autonomy, and burden of chronic disease were found to be the most important variables that distinguished our clusters (Table 1; Figure 1). Overall, all clusters had similar socio-demographic profile and life habits (Table 2). No significant difference in diet quality was observed between clusters (Table 3).

**Cluster 1 or Healthy Obese (GH+, PH+ and PC+)** [M: N= 55 (28.4 %); W: N= 103 (46.8 %) of participants]

Obese men and women in Cluster 1 appear to constitute the healthiest profile. They present a more favorable physical and psychological health as well as a lower prevalence of chronic diseases compared to other clusters (all  $p \leq 0.05$ ). Cluster 1 also had similar body composition, but significant higher muscle strength compared to other clusters ( $p \leq 0.05$ ; Table 4).

**Cluster 2 or Obese with low physical capacity (GH+/-, PH+/- and PC -)** [M: N= 104 (53.8 %); W: N= 34 (15.4 %) of participants]

Men and women from the second cluster presented a significant deterioration of physical capacity and a lower physical activity level compared to Cluster 1 (all  $p \leq 0.05$ ). Other than that, they displayed a similar profile compared Cluster 1 for the other outcomes. Finally, they had a statistically more favorable profile compared to Cluster 3 ( $p \leq 0.05$ ).

**Cluster 3 or Unhealthy Obese (GH-, PH- and PC-)** [M: N= 34 (17.6%); W: N= 83 (37.7 %) of participants]

The third cluster was composed of obese men and women with the most deteriorated profile. Individuals in this cluster displayed significant lower physical capacity and physical activity levels compared to Cluster 1 (all  $p \leq 0.05$ ). Men and women in this cluster also had significant worse scores for depression, health-related quality of life, functional autonomy and burden of chronic diseases (all  $p \leq 0.05$ ).

### **Stability and change of cluster over time**

Our results showed that for both sexes, identified clusters at T1 were found to be similar at T2, T3, and T4 (Figure 2a and 2b). Interestingly, clusters were relatively stable over time, as shown in Table 5. More precisely, unhealthy obese men were less likely to change clusters over time, whereas this trend was more common among healthy women. Indeed, after 3-years of follow-up, 134 (69 %) of men and 114 (52 %) of women had complete data. Among them, 87 (64.9 %) men and 92 (80.7 %) women remained in their initial cluster (T1), while 20 men (14.9 %) and 18 women (15.8 %) changed trajectories toward a worse health cluster (from Cluster 1 to Cluster 2 or 3; and from Cluster 2 to Cluster 3). On the opposite, 26 men (19.4 %) and 21 women (18.4 %) changed toward a more favorable cluster during the follow-up (from Cluster 3 to Cluster 2 or 1; from Cluster 2 to Cluster 1) (Figure 3). Overall, men and women displaying a deteriorated trajectory during the follow-up also showed significant decreases in physical activity levels and physical health-related quality of life, as well as a significant increase in the burden of chronic diseases (all  $p \leq 0.05$ ). In addition, women also showed a significant decrease in physical capacity, mental health-related quality of life and functional autonomy. For those who improved their condition, they significantly improved these variables ( $p \leq 0.05$ ) (Figure 4a and 4b).

## Discussion:

The main objective of this study was to use a wide array of variables in a cluster analysis approach in order to investigate obesity heterogeneity and to identify obese phenotypes in elderly men and women. The most interesting result of the present study is that beyond BMI, three clusters emerged for men and women. Main differences among clusters were related to physical capacity, psychological health and general health (including health-related quality of life, burden of chronic diseases, social involvement and functional autonomy).

### Cluster 1 or “healthy obese”

Individuals displaying this phenotype had a more favorable health profile, a better physical capacity and a higher muscle strength. This characteristic is concordant with the non-dynapenic obese phenotype previously reported (D. R. Bouchard & Janssen, 2010); which is also associated with a better metabolic profile and physical capacity as well as higher physical activity levels compared to dynapenic obese individuals. These observations are in line with the fact that older obese men and women in the first cluster (more physically active and better physical capacity) displayed a lower burden of chronic diseases compared to those from Cluster 3, who also had a low muscle strength.

Another interesting result was that men and women in this cluster also reported better cognitive health and functional autonomy. This translated into greater involvement in social activities, lower depression mood and better perception of health-related quality of life. To the best of our knowledge, the present study is the first to demonstrate objectively that older non-dynapenic obese individuals could also have a better psycho-sociological profile compared to dynapenic obese individuals. Overall, despite their obesity, healthy obese men and women (first cluster) 1) have a lower risk of complications and disability related to preventable diseases, 2) have a higher degree of physical and psychological functioning, and 3) are more engaged in an active social life. In other words, they seem to

present several characteristics of successful aging, as first described by Rowe and Kahn (1977) (Rowe & Kahn, 1997).

#### Cluster 2 or “obese with low physical capacity”

The second cluster (or obese with low physical capacity) showed an intermediate health profile, positioned between Clusters 1 and 3. Obese men and women in this cluster were the oldest of the cohort and had significantly more physical complications such as low muscle strength, low physical activity levels and limited physical capacities. As previously reported, physical limitations are significantly associated with the risk of having depressive symptoms, negative feeling, and decreases in positive emotions (Caputo & Simon, 2013). The combination of obesity and chronic diseases are also associated with decreased physical and emotional well-being (Doll, Petersen, & Stewart-Brown, 2000). Interestingly, compared to healthy obese women (Cluster 1), those in this cluster had the lowest functional autonomy, social participation and perception of health-related quality of life, as well as the highest burden of chronic diseases. Surprisingly, men with physical limitations in this cluster did not have an increased risk of having cardiometabolic and psycho-sociological health problems while women did. This suggests that obesity combined with low physical capacities may impact differently on psycho-physio-sociological health factors in men and women. In this sense, intervention strategies could be adapted differently depending on sex and physical incapacities.

#### Cluster 3 or “unhealthy obese”

Finally, the third cluster is composed of unhealthy obese individuals displaying health problems on most dimensions investigated. First, they had a significantly lower muscle strength compared to the two other clusters. Based on our results, we may categorize them as dynapenic obese individuals (D. R. Bouchard & Janssen, 2010). Studies showed that the dynapenic-obese phenotype negatively affects physical capacities, activities of daily living and quality of life (Batsis, Zbehlik, Pidgeon, & Bartels, 2015; Stenholm et al., 2009).

Individuals in this cluster also had a higher burden of chronic diseases; which is in agreement with other studies showing that the combination of obesity and dynapenia leads to further deleterious metabolic consequences beyond physical consequences (Senechal, Bouchard, et al., 2012; Sénéchal et al., 2012; Stephen & Janssen, 2009), including an increased risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular diseases (Cuthbertson et al., 2016; Jurca et al., 2005; Stephen & Janssen, 2009). Interestingly, individuals from this cluster reported being significantly more depressed compared to those from the two other clusters suggesting a possible interaction between obesity and dynapenia on psychological health. Obese men and women from this cluster also had a lower physical capacity and were socioeconomically disadvantaged compared to Cluster 1. As previously proposed, these factors could make them feel unable to carry activities of daily living which may significantly affect psychological state, accelerates retrieval from social life and may lead to suicidal thoughts (Laborde & Saez-Santiago, 2013).

Clinically, individuals in this cluster are likely those with a health profile requiring more interventions. Although, some of them may benefit from weight loss, increasing muscle strength might be more effective (Normandin, Senechal, et al., 2015). As such, the combination of caloric restriction and resistance training has been associated with better physical capacities and cardiometabolic profile in dynapenic older obese individuals (Nicklas et al., 2015; Normandin, Senechal, et al., 2015; Oliveira et al., 2015; Senechal, Bouchard, et al., 2012). Our results, furthermore, suggest that this subgroup may benefit from adding psychological interventions in order to prevent depression and improve perception of health-related quality of life.

#### Clusters' trajectories

Previous prospective studies reported that obesity phenotypes and health profile can change over time (Hamer, Bell, Sabia, Batty, & Kivimaki, 2015; Heianza et al., 2014; Soriguer et al., 2013) which is concordant with our results. While the majority of individuals



remained in the same cluster, others changed to display a worsened health profile after the follow-up (men: 14.9 %; women: 15.8 %). Unexpectedly, a slightly greater proportion of individuals rather improved their health profile by changing to a more favorable cluster (men: 19.4 %; women: 18.4 %). Interestingly, our analyses revealed that transitioning between clusters seems to be partly explained in men by increasing physical activity level and being engaged in an active social life.

On the other hand, in women, the transition between clusters was associated with changes in physical capacities, physical activity levels, depression state, and mental health-related quality of life, which likely exacerbates their burden of chronic diseases. Taken together, our observations indicate that adequate interventions may differ between men and women. From a clinical standpoint, physical activity level and social participation should be targeted in obese men to improve their general health. In women, in addition to these variables, the components of psychological health should also be taken into account.

This study has some limitations. First, cluster analyses do not establish a cause-and-effect relationship. Second, we did not have the possibility to replicate our results in another sample which would allow to investigate the external validity of our observations. Third, we used BMI thresholds to determine obesity which is currently questioned in older adults, since it does not take into account the anthropometric and body composition changes associated with aging (Kok, Seidell, & Meinders, 2004). Despite these limitations, our results are strengthened by several aspects. First, we used a large well-characterized and heterogeneous cohort. Second, identified clusters were formed using factors that are simple to measure, inexpensive and easy to interpret which allow their generalization. Finally, trajectory analyses allowed us to identify factors that may explain changes over time which is advantageous for adapting interventions.

**Conclusion:**

Our result showed that obesity in older individuals can be classified into three distinct clusters according to their characteristics of general health, psychological health and physical capacity. In addition, trajectory analyses showed that changes in physical and psychological health in older obese adults could translate into improvement and worsening in their overall health profile. From a clinical standpoint, these results suggest that these clusters should be considered to classify older obese individuals to determine more specific individual needs in order to adapt obesity-related intervention. Studies are needed to investigate the role of these clusters in the prediction of cardiometabolic complications and mortality.

## References

1. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am.* 2008;46(4):643-52.
2. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell.* 2014;159(4):709-13.
3. Ryan AS, Nicklas BJ. Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(2):126-32.
4. Decaria JE, Sharp C, Petrella RJ. Scoping review report: obesity in older adults. *Int J Obes.* 2012;36(9):1141-50.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
6. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V, et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes.* 2005;29(9):1011-29.
7. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev.* 2006;27(7):750-61.
8. McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev.* 2007;29:29-48.
9. Mishra G, Ball K, Arbuckle J, Crawford D. Dietary patterns of Australian adults and their association with socioeconomic status: results from the 1995 National Nutrition Survey. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(7):687-93.
10. Caprio S, Daniels SR, Drewnowski A, Kaufman FR, Palinkas LA, Rosenbloom AL, et al. Influence of race, ethnicity, and culture on childhood obesity: implications for prevention and treatment: a consensus statement of Shaping America's Health and the Obesity Society. *Diabetes care.* 2008;31(11):2211-21.
11. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ, 3rd, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol.* 2003;158(1):85-92.
12. Mestas AE, Munoz-Pareja M, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Selected eating behaviours and excess body weight: a systematic review. *Obes Rev.* 2012;13(2):106-35.
13. Wareham NJ, van Sluijs EM, Ekelund U. Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(2):229-47.
14. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama.* 2003;289(14):1785-91.

15. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci.* 2002;71(3):239-57.
16. Strine TW, Mokdad AH, Balluz LS, Gonzalez O, Crider R, Berry JT, et al. Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Psychiatr Serv.* 2008;59(12):1383-90.
17. Society O. Potential Contributors to Obesity. 2015.
18. Nguyen C KB, Robert Bota and Ruth Hsu. Biopsychosocial Approach to the Treatment of Obesity: A Retrospective Review. *HSOA Journal of Obesity & Weight Loss.* 2016.
19. Skelton JA, DeMattia L, Miller L, Olivier M. Obesity and its therapy: from genes to community action. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53(4):777-94.
20. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes.* 1980;4(4):381-6.
21. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res.* 2004;12(12):1995-2004.
22. Bjorntorp P, Sjostrom L, SJOSTROM L. Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. *Metabolism.* 1971;20(7):703-13.
23. Bouchard DR, Janssen I. Dynapenic-obesity and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(1):71-7.
24. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1020-5.
25. Koleva M, Nacheva A, Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults. *Rev Environ Health.* 2002;17(1):65-84.
26. Ruderman N, Berchtold P, Schneider S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *International journal of obesity.* 1982;6:151-7.
27. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(8):1617-21.
28. Vague J. [La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité]. *Presse Med.* 1947;55(30):339.
29. Lee SK, Kim SH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Park CG, et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *J Hypertens.* 2013;31(1):145-51.
30. Park J, Kim SH, Cho GY, Baik I, Kim NH, Lim HE, et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens.* 2011;29(9):1765-72.

31. Park S, Yang JS, Kim J, Shin YE, Hwang J, Park J, et al. Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases. *Sci Rep*. 2012;2(757):22.
32. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review. *BMC public health*. 2014;14(14):1471-2458.
33. Vecchie A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2017;31(17):30428-4.
34. Cornier MA, Melanson EL, Salzberg AK, Bechtell JL, Tregellas JR. The effects of exercise on the neuronal response to food cues. *Physiol Behav*. 2012;105(4):1028-34.
35. Ghachem A, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Brochu M. Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome: a MONET study. *Menopause*. 2017;24(8):908-15.
36. Hong K, Li Z, Wang HJ, Elashoff R, Heber D. Analysis of weight loss outcomes using VLCD in black and white overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2005;29(4):436-42.
37. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008 Sep;51(9):1752-4. doi: 10.1007/s00125-008-1038-4. Epub 2008 May 27.
38. Myette-Cote E, Doucet E, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM, Brochu M. Changes in glucose disposal after a caloric restriction-induced weight loss program in obese postmenopausal women: characteristics of positive and negative responders in a Montreal-Ottawa New Emerging Team study. *Menopause*. 2015;22(1):96-103.
39. Normandin E, Doucet E, Rabasa-Lhoret R, Brochu M. Effects of a weight loss program on body composition and the metabolic profile in obese postmenopausal women displaying various obesity phenotypes: a MONET group study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(7):695-702.
40. Normandin E, Senechal M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Brochu M. Effects of Caloric Restriction with or without Resistance Training in Dynapenic-Overweight and Obese Menopausal Women: A MONET Study. *J Frailty Aging*. 2015;4(3):155-62.
41. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevic BS, et al. Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation*. 1972;45(4):815-28.
42. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. 1842. *Obes Res*. 1994;2(1):72-85.
43. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:403-19.

44. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*. 2002;288(14):1723-7.
45. Gaudreau P, Morais JA, Shatenstein B, Gray-Donald K, Khalil A, Dionne I, et al. Nutrition as a determinant of successful aging: description of the Quebec longitudinal study Nuage and results from cross-sectional pilot studies. *Rejuvenation Res*. 2007;10(3):377-86.
46. Bouchard DR, Langlois MF, Brochu M, Dionne IJ, Baillargeon JP. Metabolically healthy obese women and functional capacity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(3):225-9.
47. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(2):153-62.
48. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*. 1992;305(6846):160-4.
49. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
50. Cheng ST, Yu EC, Lee SY, Wong JY, Lau KH, Chan LK, et al. The geriatric depression scale as a screening tool for depression and suicide ideation: a replication and extension. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(3):256-65.
51. Hébert R, Guibault, J., Desrosiers, J., Dubuc, N. The functional autonomy measurement system (SMAF): A clinical-based instrument for measuring disabilities and handicaps in older people. *Journal of the canadian geriatrics society* 2001.
52. Lefrançois R, Leclerc, G, Dubé, M, Hamel, S and Gaulin, P. Valued activities of everyday life among the very old: a one-year trend. *Activities, Adaptation, and Aging*. 2001.
53. Canada S. Canada National Statistical Agency. "Participation and Activity Limitation Survey: Employment. 2006 [updated 2006; cited]; Available from: <http://www.statcan.ca/Daily/English/080724/d080724a.htm>.
54. Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal Study. *Obesity*. 2009;17(11):2082-8.
55. Shatenstein B, Ferland G, Belleville S, Gray-Donald K, Kergoat MJ, Morais J, et al. Diet quality and cognition among older adults from the NuAge study. *Exp Gerontol*. 2012;47(5):353-60.
56. Lohman TGaAFR. Anthropometric Standardization Reference. Manual ed. R. Martorell. Human Kinetics. 1989.
57. Aubertin-Leheudre M, Audet M, Goulet ED, Dionne IJ. HRT provides no additional beneficial effect on sarcopenia in physically active postmenopausal women: a cross-sectional, observational study. *Maturitas*. 2005;51(2):140-5.

58. Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, Doucet E, Lavoie ME, Garrel D, et al. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity*. 2008;16(5):1085-93.
59. Choquette S, Bouchard DR, Doyon CY, Senechal M, Brochu M, Dionne IJ. Relative strength as a determinant of mobility in elders 67-84 years of age. a nuage study: nutrition as a determinant of successful aging. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(3):190-5.
60. Fraley C, Raftery AE. Model-Based Clustering, Discriminant Analysis, and Density Estimation. *Journal of the American Statistical Association*. 2002;97(458):611-31.
61. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist*. 1997;37(4):433-40.
62. Caputo J, Simon RW. Physical limitation and emotional well-being: gender and marital status variations. *J Health Soc Behav*. 2013;54(2):241-57.
63. Doll HA, Petersen SE, Stewart-Brown SL. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. *Obes Res*. 2000;8(2):160-70.
64. Batsis JA, Zbehlik AJ, Pidgeon D, Bartels SJ. Dynapenic obesity and the effect on long-term physical function and quality of life: data from the osteoarthritis initiative. *BMC Geriatr*. 2015;15(118):015-0118.
65. Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, Griswold ME, Koskinen S, Rantanen T, et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. *Int J Obes*. 2009;33(6):635-44.
66. Sénéchal M, Arguin H, Bouchard DR, Carpentier AC, Ardilouze J-L, Dionne IJ, et al. Effects of rapid or slow weight loss on body composition and metabolic risk factors in obese postmenopausal women. A pilot study. *Appetite*. 2012;58(3):831-4.
67. Senechal M, Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. The effects of lifestyle interventions in dynapenic-obese postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(9):1015-21.
68. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(5):460-6.
69. Cuthbertson DJ, Bell JA, Ng SY, Kemp GJ, Kivimaki M, Hamer M. Dynapenic obesity and the risk of incident Type 2 diabetes: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabet Med*. 2016;33(8):1052-9.
70. Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(11):1849-55.
71. Laborde JE, Saez-Santiago E. Association between obesity and symptoms of depression of adults in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2013;32(3):132-7.
72. Nicklas BJ, Chmelo E, Delbono O, Carr JJ, Lyles MF, Marsh AP. Effects of resistance training with and without caloric restriction on physical function and mobility in

overweight and obese older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(5):991-9.

73. Oliveira PF, Gadelha AB, Gauche R, Paiva FM, Bottaro M, Vianna LC, et al. Resistance training improves isokinetic strength and metabolic syndrome-related phenotypes in postmenopausal women. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1299-304.

74. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimaki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):703-8.

75. Heianza Y, Kato K, Kodama S, Suzuki A, Tanaka S, Hanyu O, et al. Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata wellness study. *Obesity.* 2014;22(11):2420-5.

76. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Garcia-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2318-25.

77. Kok P, Seidell JC, Meinders AE. [The value and limitations of the body mass index (BMI) in the assessment of the health risks of overweight and obesity]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148(48):2379-82.



Table. 1 Variables used to construct clusters at T1

	T1					T1				
	Men (N=193)					Women (N=220)				
	Cluster 1 (N= 55) (Mean ± SD) GH (+), PH (+) and PC (+)	Cluster 2 (N= 104) (Mean ± SD) GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	Cluster 3 (N= 34) (Mean ± SD) GH (-), PH (-) and PC (-)	ALL N= 193 (Mean ± SD)	CV (%)	Cluster 1 (N= 103) (Mean ± SD) GH (+), PH (+) and PC (+)	Cluster 2 (N= 83) (Mean ± SD) GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	Cluster 3 (N= 34) (Mean ± SD) GH (-), PH (-) and PC (-)	ALL N= 220 (Mean ± SD)	CV (%)
Physical Capacity Score	13.2 ± 2.3	12.3 ± 2.0 <sup>a</sup>	11.8 ± 2.1 <sup>a</sup>	12.4 ± 2.2	0.17	13.3 ± 2.0	11.8 ± 1.9 <sup>a</sup>	11.6 ± 2.4 <sup>a</sup>	12. 5 ± 2.2	0.17
Physical Activity Level	182 ± 42	89 ± 35 <sup>a</sup>	90 ± 51 <sup>a</sup>	110 ± 60	0.55	99 ± 45	69 ± 40 <sup>a</sup>	70 ± 35 <sup>a</sup>	83 ± 44	0.53
SF 36 Physical Component	50 ± 6	51 ± 5	36 ± 8 <sup>a b</sup>	48 ± 8	0.18	51 ± 4	38 ± 6 <sup>a</sup>	43 ± 9 <sup>a b</sup>	45 ± 8	0.19
SF 36 Mental Component	59 ± 4	57 ± 5	54 ± 13 <sup>a</sup>	57 ± 7	0.13	56 ± 5	58 ± 5 <sup>a</sup>	38 ± 6 <sup>a b</sup>	54 ± 9	0.17
Depression level	3.53 ± 2.67	3.72 ± 2.95	7.88 ± 4.70 <sup>a b</sup>	4.40 ± 3.62	0.82	3.66 ± 2.50	4.70 ± 2.63 <sup>a</sup>	12.91 ± 3.69 <sup>a b</sup>	5.48 ± 4.23	0.77
Functional Autonomy	4.03 ± 3.50	3.95 ± 2.90	8.72 ± 4.70 <sup>a b</sup>	4.81 ± 3.77	0.78	3.27 ± 2.95	4.85 ± 3.45 <sup>a</sup>	5.18 ± 3.93 <sup>a</sup>	4.16 ± 3.40	0.82
Social Participation	7.30 ± 2.47	5.90 ± 1.91 <sup>a</sup>	6. 94 ± 2.51	6.48 ± 2.27	0.35	7.83 ± 2.60	6.77 ± 2.50 <sup>a</sup>	6.44 ± 2.20 <sup>a</sup>	7. 21 ± 2.56	0.36
Burden Disease	3.22 ± 2.22	3.29 ± 2.03	7.91 ± 3.19 <sup>a b</sup>	4.08 ± 2.91	0.72	3.17 ± 1.77	6.76 ± 2.63 <sup>a</sup>	6.82 ± 3.93 <sup>a</sup>	5.17 ± 3.10	0.61

Continuous data are presented as mean ± SD. <sup>a</sup> Significantly different from Cluster 1; <sup>b</sup> Significantly different from Cluster 2. Significance at  $p \leq 0.05$ .

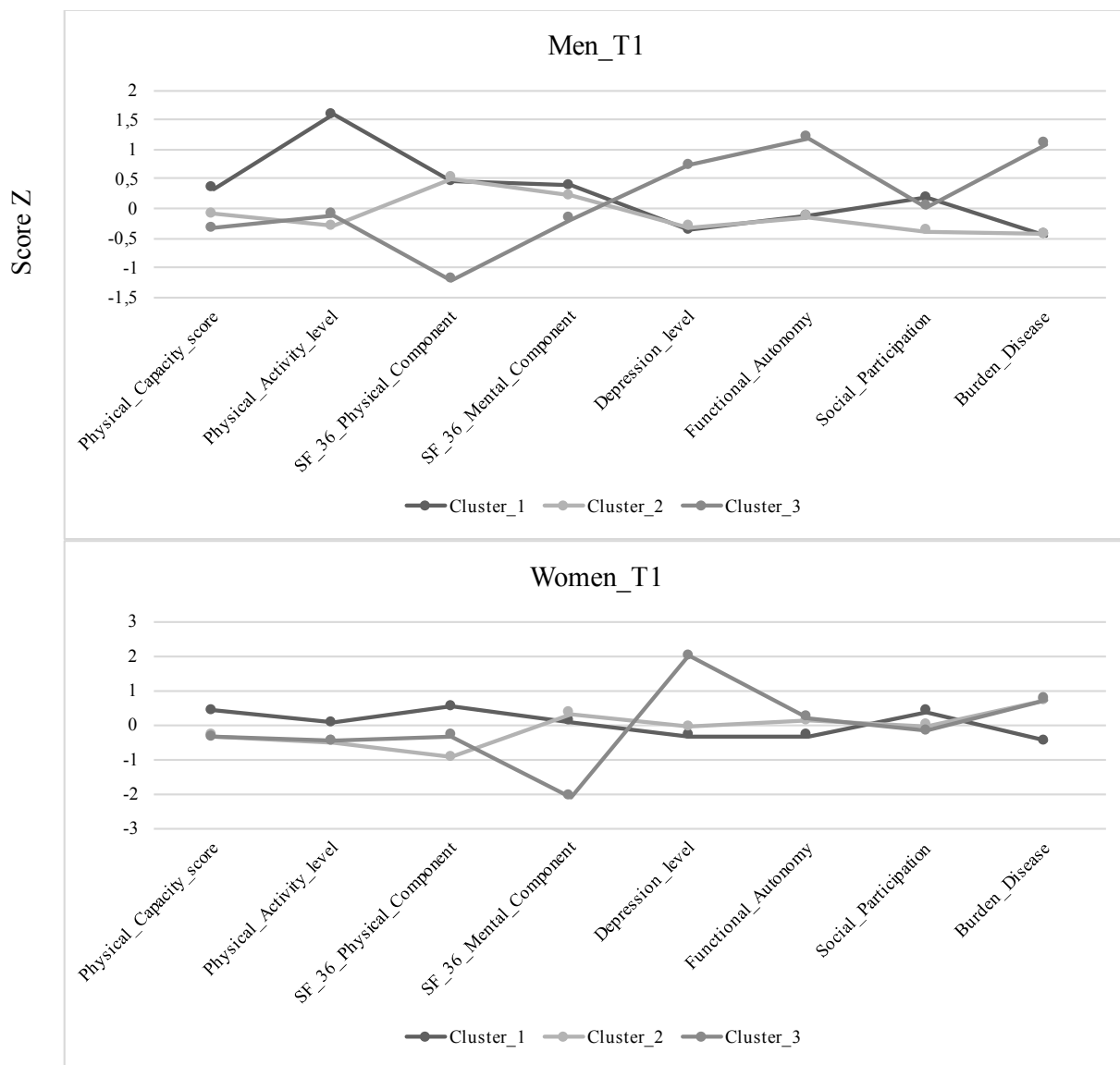


Figure 1. Obese clusters identified at T1

Table 2. Socio-demographic and life habits characteristics of obese Men and women, by cluster assignment

	T1 Men (N= 193)			T1 Women (N= 220)		
	Cluster 1 (N= 55)	Cluster 2 (N= 104)	Cluster 3 (N= 34)	Cluster 1 (N=103)	Cluster 2 (N=83)	Cluster 3 (N=34)
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)
	GH (+), PH (+) and PC (+)	GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	GH (-), PH (-) and PC (-)	GH (+), PH (+) and PC (+)	GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	GH (-), PH (-) and PC (-)
<b>Socio-demographic</b>						
Age (years)	72.5 ± 3.6	74.0 ± 4.1	73.5 ± 3.4	73.0 ± 4.0	<b>75.4 ± 3.9 <sup>a</sup></b>	<b>74.8 ± 4.2 <sup>a</sup></b>
Education (years)	10.9 ± 5.3	11.1 ± 4.9	10.0 ± 3.8	11.3 ± 3.8	10.8 ± 3.7	10.3 ± 3.1
Family income (x 1000 CND)	43.9 ± 24.3	44.0 ± 23.6	43.3 ± 17.4	32.2 ± 14.2	31.8 ± 21.0	27.5 ± 13.0
Marital status						
Single (%)	5.5	3.8	11.8	12.9	16.9	2.9
Widowed (%)	5.5	9.6	8.8	34.0	38.6	44.1
Married (%)	80	77.9	64.7	43.7	42.2	50.0
Divorced/Separated (%)	9.1	8.7	14.7	9.7	2.4	2.9
<b>Life Habits</b>						
Smoking status						
Never (%)	40.0	30.8	41.2	75.7	66.3	67.6
Former (%)	58.2	60.6	58.8	22.3	31.3	29.4
Occasionally/regularly (%)	1.8	8.7	0.0	1.9	2.4	2.9
Alcohol intake (Units/month)	2.78 ± 1.93	3.11 ± 2.29	2.26 ± 2.87	1.77 ± 1.58	1.36 ± 1.55	1.76 ± 1.82

Continuous data are presented as mean ± SD. Categorical variables are presented as (%). <sup>a</sup> significantly different from cluster 1; <sup>b</sup> significantly different from cluster 2. Significance at  $p \leq 0.05$ .

Table 3. Dietetic characteristics of obese Men and women, by cluster assignment

	T1			T1		
	Men (N=193)			Women (N=220)		
	Cluster 1 (N=55)	Cluster 2 (N=104)	Cluster 3 (N=34)	Cluster 1 (N=103)	Cluster 2 (N=83)	Cluster 3 (N=34)
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)
	GH (+), PH (+) and PC (+)	GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	GH (-), PH (-) and PC (-)	GH (+), PH (+) and PC (+)	GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	GH (-), PH (-) and PC (-)
<b>C-HEI scores</b>						
Grain products	7.68 ± 2.21	7.55 ± 2.36	8.13 ± 2.00	7.76 ± 2.00	8.19 ± 2.08	7.78 ± 2.21
Vegetables and fruit	15.4 ± 5.3	14.7 ± 4.8	15.3 ± 4.3	16.2 ± 4.2	16.7 ± 4.6	15.8 ± 4.7
Milk and alternatives	5.41 ± 2.81	5.03 ± 2.80	4.80 ± 2.70	5.53 ± 2.84	5.83 ± 2.84	5.45 ± 2.70
Meat and alternatives	8.26 ± 2.10	8.31 ± 2.15	7.82 ± 2.19	8.96 ± 1.68	8.84 ± 1.91	9.25 ± 1.33
Total fat	6.04 ± 3.06	5.96 ± 3.36	6.42 ± 2.92	5.76 ± 3.31	6.64 ± 3.00	6.75 ± 3.01
Fatty acids monounsaturated	6.64 ± 3.51	6.98 ± 3.59	6.93 ± 3.28	6.59 ± 3.41	6.88 ± 3.41	6.80 ± 3.18
Cholesterol	8.50 ± 2.82	8.81 ± 2.70	8.25 ± 3.54	9.36 ± 1.19	9.30 ± 2.16	9.14 ± 2.49
Sodium	6.72 ± 3.55	6.92 ± 3.19	6.39 ± 3.54	8.15 ± 2.75	7.41 ± 3.08	7.72 ± 3.12
Total score	74.0 ± 10.4	73.5 ± 10.3	73.3 ± 10.1	77.6 ± 9.5	79.2 ± 9.3	78.2 ± 12.6

Continuous data are presented as mean ± SD. C-HEI= Canadian adaptation of the healthy eating index

Table 4. Body composition characteristics of obese men and women, by cluster assignment

	T1			T1		
	Men (N=193)			Women (N=220)		
	Cluster 1 (N=55)	Cluster 2 (N=104)	Cluster 3 (N=34)	Cluster 1 (N=103)	Cluster 2 (N=83)	Cluster 3 (N=34)
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)
	GH (+), PH (+) and PC (+)	GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	GH (-), PH (-) and PC (-)	GH (+), PH (+) and PC (+)	GH (+/-), PH (+/-) and PC (-)	GH (-), PH (-) and PC (-)
<b>Body composition</b>						
Weight (kg)	93.4 ± 9.8	93.2 ± 11.1	92.6 ± 10.3	79.3 ± 8.4	80.6 ± 10.1	80.1 ± 7.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.0 ± 2.7	32.8 ± 2.6	33.8 ± 2.7	33.2 ± 3.1	33.8 ± 3.9	33.8 ± 3.4
Waist circumference (cm)	112 ± 7	113 ± 8	116 ± 8	101 ± 8	101 ± 9	103 ± 7
Fat mass (kg)	31.0 ± 5.9	31.2 ± 6.4	30.5 ± 4.3	34.4 ± 4.5	<b>37.5 ± 7.2<sup>a</sup></b>	36.5 ± 5.8
Fat mass index (kg/m <sup>2</sup> )	10.9 ± 2.0	11.1 ± 1.8	11.1 ± 1.5	14.6 ± 1.7	15.7 ± 3.2	15.6 ± 2.9
Fat-free mass (kg)	59.2 ± 6.6	57.3 ± 8.4	57.3 ± 6.7	40.3 ± 3.9	41.0 ± 4.7	40.0 ± 2.7
Fat-free mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.0 ± 1.8	20.4 ± 2.1	20.8 ± 1.7	17.1 ± 1.4	17.1 ± 1.8	17.1 ± 1.5
Waist–hip ratio	0.98 ± 0.05	0.99 ± 0.06	<b>1.02 ± 0.06<sup>b</sup></b>	0.87 ± 0.04	0.87 ± 0.05	0.86 ± 0.05
<b>Muscle strength</b>						
Arms (lbs)	62.0 ± 11.3	<b>52.7 ± 12.1<sup>a</sup></b>	<b>52.2 ± 10.5<sup>a</sup></b>	30.4 ± 8.0	28.6 ± 7.0	<b>25.7 ± 6.6<sup>a</sup></b>
Legs (lbs)	81.2 ± 19.0	<b>67.5 ± 20.2<sup>a</sup></b>	<b>66.0 ± 20.0<sup>a</sup></b>	40.8 ± 11.0	39.0 ± 12.5	<b>35.8 ± 13.0<sup>a</sup></b>

Continuous data are presented as mean ± SD. Categorical variables are presented as (%). <sup>a</sup> significantly different from cluster\_1; <sup>b</sup> significantly different from cluster\_2. Significance at p ≤ 05.

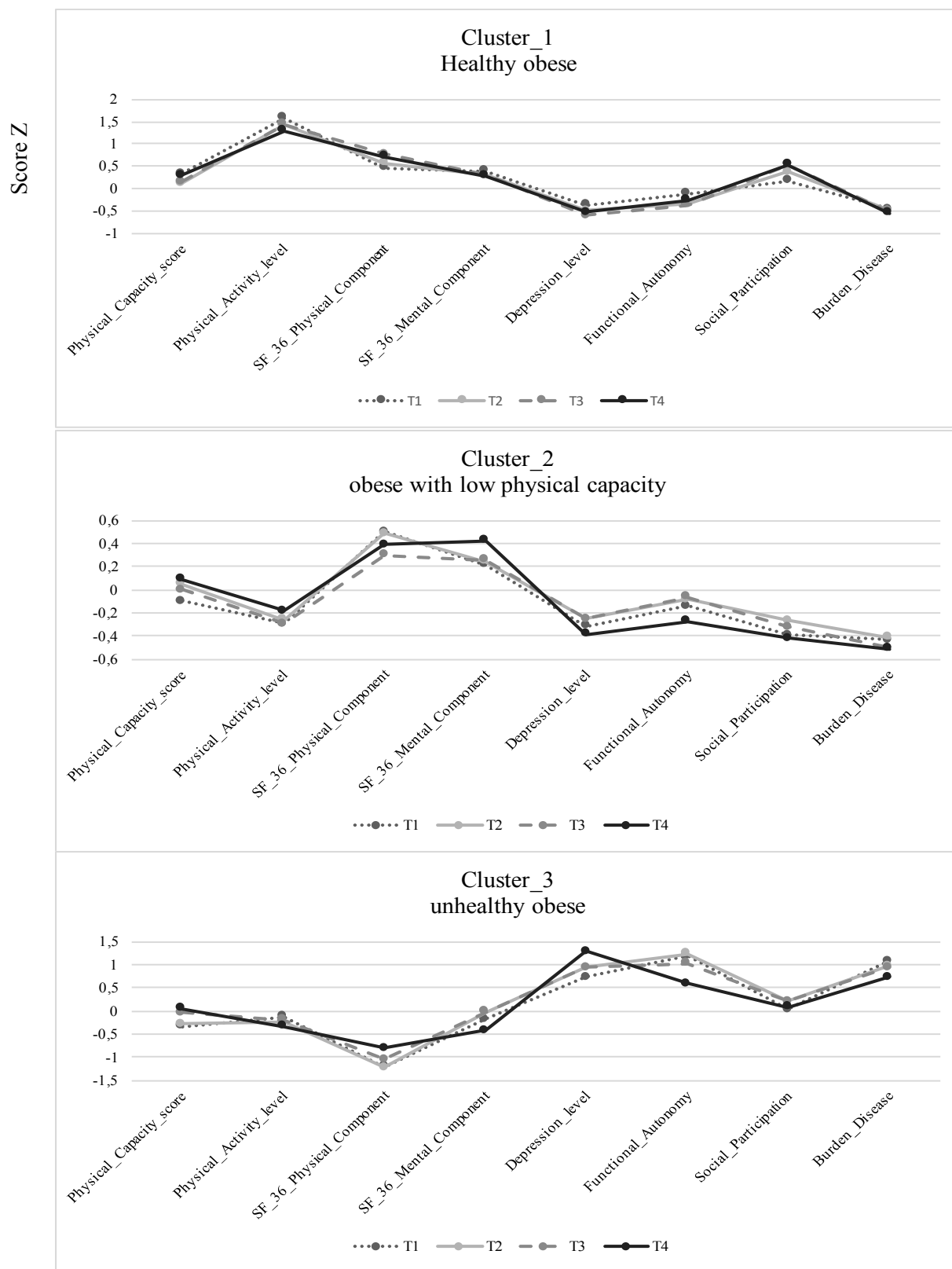


Figure 2a. Men clusters generate by cluster analyzes performed separately for each measurement time.

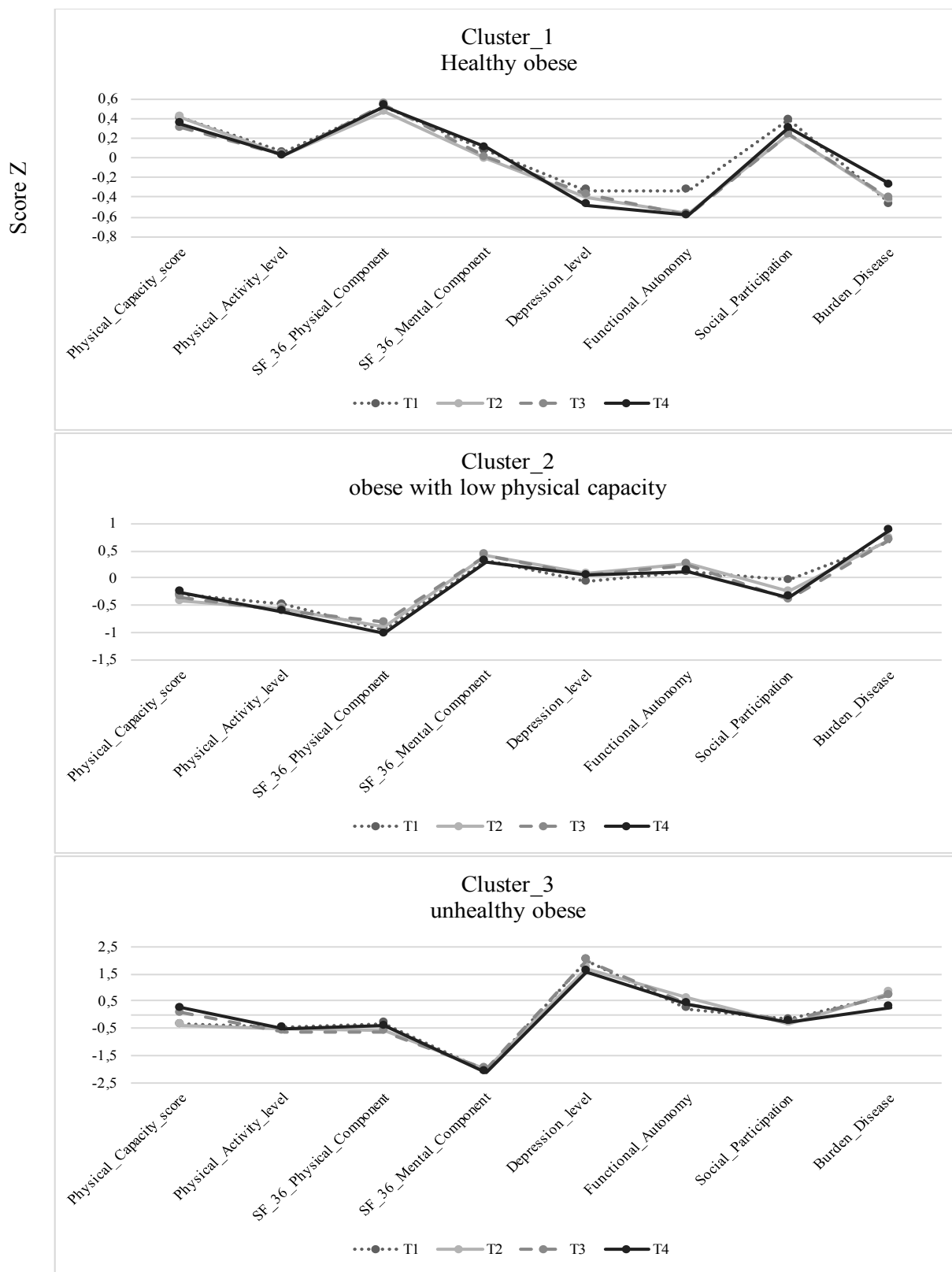


Figure 2b. Women clusters generated by cluster analyzes performed separately for each measurement time.

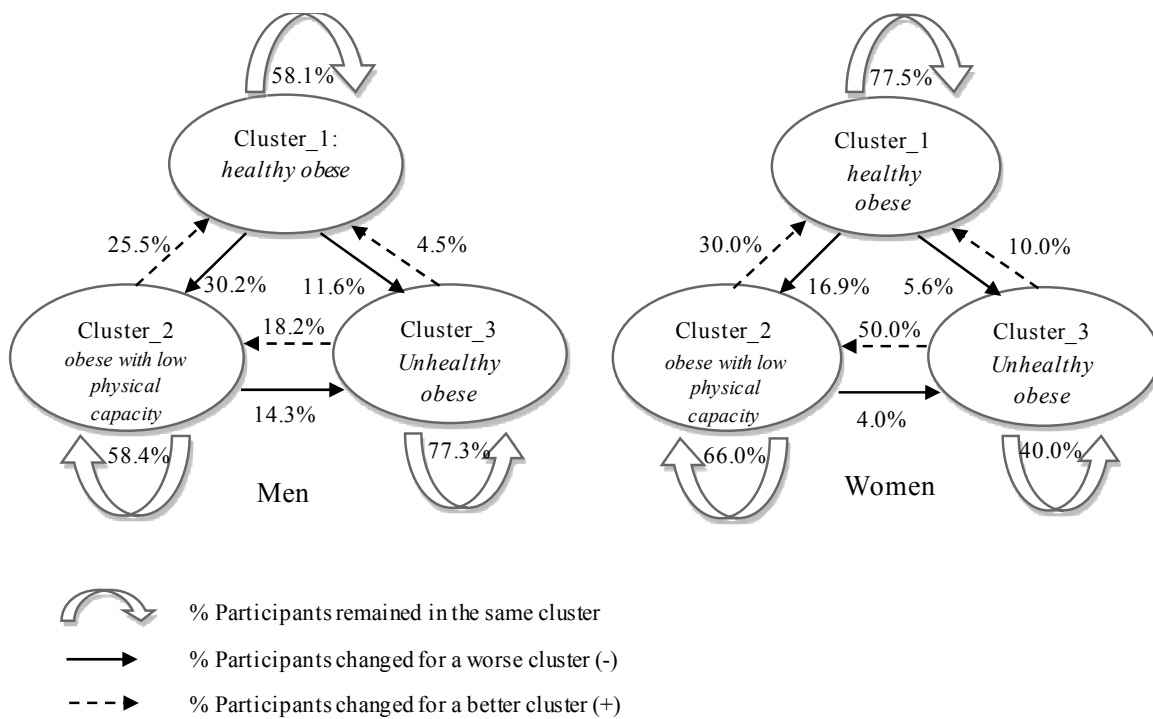


Figure 3. Proportion of individuals who changed and remained in their cluster after 3-years follow-up



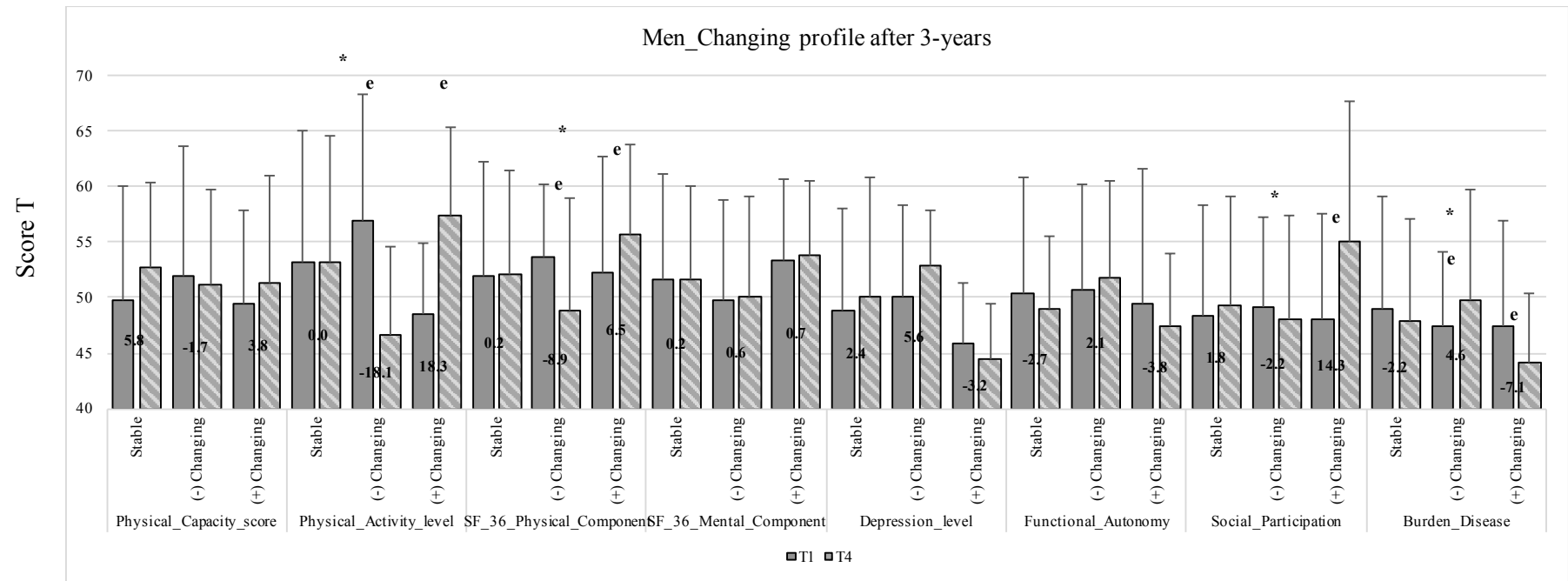


Figure 4a. Comparison between men who had stable, negative and positive health profile change after 3-years follow-up

\* Significant Time  $\times$  Group interaction ( $P < 0.05$ ). <sup>e</sup> Significant change after 3-years follow-up within each sub-group ( $P < 0.05$ ).

Results are presented in T-score [ $T = 50 + (10 \times Z \text{ score})$ ].

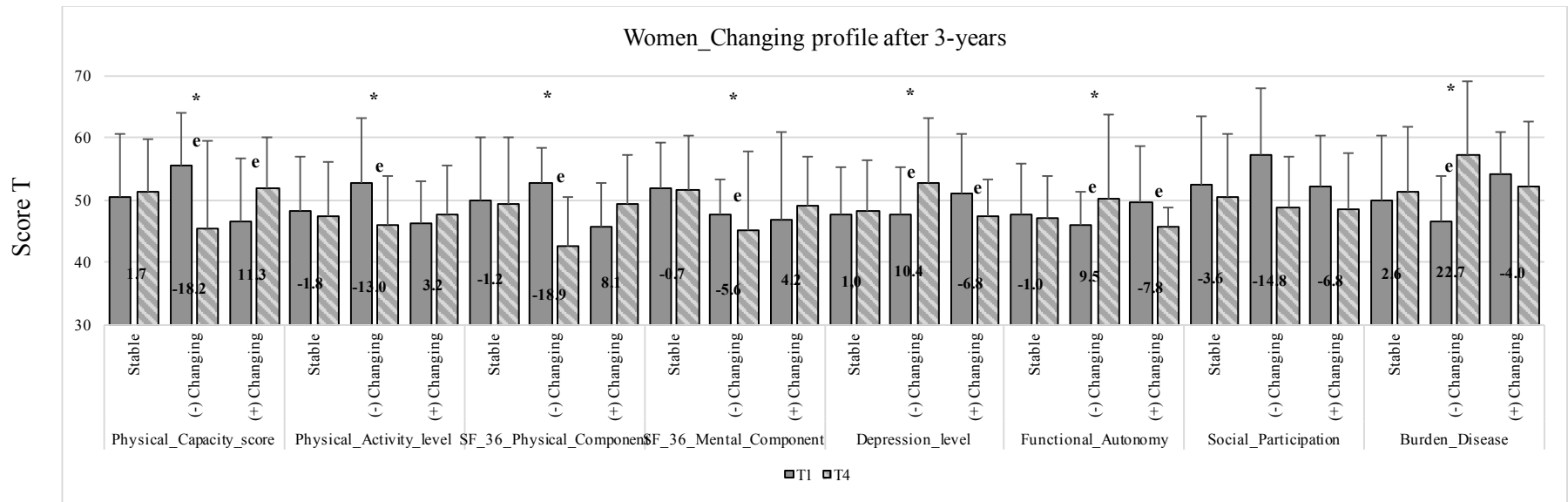


Figure 4b. Comparison between women who had stable, negative and positive health profile change after 3-years follow-up

\* Significant Time  $\times$  Group interaction ( $P < 0.05$ ). <sup>e</sup> Significant change after 3-years follow-up within each sub-group ( $P < 0.05$ ).

Results are presented in T-score [ $T = 50 + (10 \times Z \text{ score})$ ].

**2.2 ARTICLE 3: Differential clusters of risk factors for impaired fasting glucose vs impaired glucose tolerance in adults 50 years of age and older.: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2007-2008).**

**Contributions de l'auteur**

Élaboration de l'idée originale, recension des écrits, analyses des données, interprétation des résultats, rédaction de l'article.

Article soumis pour publication dans la revue:

**Therapeutic Advances in Chronic Disease (2018)**

**AUTORISATION D'INTÉGRATION**  
**D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION**  
**À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (ou nous), soussignée(s), soussigné(s), co-auteure(s), co-auteur(s) de l'article intitulé : *Differential clusters of risk factors for impaired fasting glucose vs impaired glucose tolerance in adults 50 years of age and older.: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2007-2008).*

Reconnais (reconnaissons) que ledit article sera inclus comme partie **X** de la thèse ☐ constituante du mémoire

de l'étudiant(e) (nom) : Ahmed Ghachem

inscrit(e) au programme de Doctorat en gérontologie

de la Faculté de Science de l'activité physique de l'Université de Sherbrooke

En foi de quoi, j'ai (nous avons) signé cet engagement en un nombre suffisant d'exemplaires\*

Signature

Date : 4 avril 2018

Nom Martin Brochu

Coordonnées

Signature

Date : 04-04-2018

Nom Isabelle Dionne

Coordonnées

**Differential clusters of risk factors for impaired fasting glucose vs impaired glucose tolerance in adults 50 years of age and older.: *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2007-2008)*.**

**Authors:** Ahmed Ghachem <sup>1,2</sup>, Martin Brochu <sup>1,2</sup>, Isabelle Dionne <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of physical activity sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, CANADA;

<sup>2</sup> Research Centre on Aging, CIUSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke, Quebec, CANADA.

Corresponding author:

Isabelle J. Dionne, PhD

Research Centre on Aging

1036 Belvédère Sud

Sherbrooke, Québec, Canada

J1H 4C4

## Abstract:

**Background:** Both isolated impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) lead to type 2 diabetes mellitus. However, their respective risk factors should be clearly distinguished to prevent and treat each condition more effectively.

**OBJECTIVES:** To identify modifiable risk factors associated with impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) or combined conditions in older adults from a large heterogeneous sample representative of the US population.

**METHODS:** Cross-sectional analyses were performed in 703 men and women aged between 50 and 80 years old from NHANES (2007-2008). Outcome variables: IFG and IGT (according 2003 modified ADA criteria), estimated body composition (Janmahasatien's equation), cardiometabolic profile, and socio-demographic, dietary and lifestyle factors.

**RESULTS:** First, 235 had normal glucose tolerance (men= 38.3 %, women= 61.7 %), 243 had IFG (men= 61.7%, women= 38.3 %), 67 had IGT (men= 40.3 %, women= 59.7 %) and 158 had both conditions (men= 57.0 %, women= 43.0 %) (all  $P < 0.001$ ). The only common factor of both IFG and IGT was triglyceride levels. Being a man with high total fat mass index [FMI; FM/height (m)<sup>2</sup>] and high total fat-free mass index [FFMI; FFM/height (m)<sup>2</sup>] increases the probability of having IFG; while age and CRP levels were independently associated with IGT. Finally, being older Mexican-American or non-Hispanic white man with inadequate fiber intake, and high FMI, FFMI, CRP and systolic blood pressure levels increases risk of having combined IFG and IGT.

**CONCLUSION:** Older individuals having IFG and IGT presented different modifiable risk factors. IFG was associated with deteriorated body composition and lipids, whereas IGT was associated with deteriorated lipids and inflammatory factors. IFG-IGT, on the other hand, was associated with a larger number of risk factors including worse body composition, cardiometabolic and dietary factors. To prevent the transition to type 2 diabetes, specific clinical interventions targeting these risk factors should be considered.

**KEYWORDS:** impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, prediabetes, risk factors, aging

## INTRODUCTION

Prediabetes represents an intermediate state of glucose dysregulation that falls between normal glucose homeostasis and type 2 diabetes mellitus (T2D). We distinguish three states of prediabetes; which are characterized by isolated impaired fasting glucose (IFG), isolated impaired glucose tolerance (IGT) or the combination of both IFG and IGT (IFG-IGT) (ADA, 2003; WHO, 2006)

Studies suggest that both IFG and IGT are related to a state of insulin resistance and a dysregulation in insulin secretion (M. A. Abdul-Ghani, Tripathy, & DeFronzo, 2006). However, others showed that the site of insulin resistance and insulin secretion differs between IFG and IGT (M. A. Abdul-Ghani, Sabbah, et al., 2006; Festa et al., 2004). Although both have been associated with an increased risk of developing T2D (Forouhi, Luan, Hennings, & Wareham, 2007; R. Kahn, 2003), previous studies reported that IFG and IGT are two heterogeneous conditions. According to, in a few longitudinal studies ranging from 3 to 5 years, 25 % of individuals with IFG or IGT eventually develop T2D, 50 % remain in the same state and 25 % return to normal glucose tolerance (NGT) (Gabir et al., 2000; J. E. Shaw et al., 1999; Stern, Williams, & Haffner, 2002). Hence, in order to prevent the transition to T2D, it appears important to better understand the various factors associated with each of these conditions.

Studies that investigated risk factors associated with hyperglycemia showed that there might be differential non-physiological factors that could contribute to the development of each of these conditions (Ahmed et al., 2013; Asadollahi et al., 2015; Thomas et al., 2006) other than just pathophysiological abnormalities such as peripheral and hepatic insulin resistance and defective insulin secretion (M. A. Abdul-Ghani, Tripathy, et al., 2006). Hence, although

both IFG and IGT lead to T2D, their respective risk factors should be clearly distinguished to prevent and treat each condition more effectively. In this sense, it would be important to better understand the respective risk factors of IFG, IGT or the combination of both with NGT individuals, including a vast array of physiological and lifestyle variables such as nutritional intakes.

Therefore, because IFG, IGT or combined IFG-IGT likely have different socio-demographic, cardiometabolic and lifestyle determinants, the present study aimed to identify and compare risk factors for each condition in a large cohort of men and women aged 50 years and older.

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

This study was conducted using data from the *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007-2008. NHANES uses a multistage, stratified, and weighted sampling design to recruit individuals which are representative of the US population. The information regarding the background and design can be found elsewhere (NHANES, 2007-2008). In brief, NHANES procedures involved a household interview and a thorough health examination. Participants were asked questions about education level, health status and lifestyle behaviors, including alcohol intake, smoking and physical activities. Health examinations were performed in a Mobile Examination Center. All participants provided written and informed consent and the protocol was approved by the *National Center for Health Statistics*.

The initial study sample for the present study consisted of 5935 men and women aged 20 to 80 years old. From these, 3074 individuals were aged 50 years or older. After excluding those with missing data for fasting plasma glucose and 2-h plasma glucose level (oral glucose tolerance test; OGTT), 703 individuals (357 men and 346 women) were considered for the present study.



**Identification of IFG and IGT participants:** The 2003 modified ADA criteria (Genuth, 2003) were used to determine participant's glycemic status as follows: **1)** isolated IFG: fasting plasma glucose between 5.6 and 7.0 mmol/l and 2-h plasma glucose <7.8 mmol/l; **2)** isolated IGT: fasting plasma glucose <7.0 mmol/l and 2-h plasma glucose between 7.8 and 11.1 mmol/l; **3)** IFG + IGT: fasting plasma glucose between 5.6 and 7.0 mmol/l and 2-h plasma glucose between 7.8 and 11.1 mmol/l; and **4)** NGT: fasting plasma glucose <5.6 mmol/l and 2-h plasma glucose <7.8 mmol/l.

**Socio-demographic factors:** Information was obtained about ethnicity (Mexican-American, non-Hispanic white, non-Hispanic black and other race), marital status (married, widower, divorced or single), highest grade or level of education completed (middle school, high school and university) and total annual family income (Low: less than 25 000\$, mid-low: 25 000 to 54 999\$, mid-high: 55 000 to 99 999\$, and high: more than 100 000\$).

**Dietary factors:** Twenty-four-hour dietary recalls were completed during an interview in the Mobile Examination Center, from which were estimated total daily energy intakes (kcal/day), nutrients and other food components (proteins, carbohydrates, fibers, total fat, total saturated fat, cholesterol, and sodium).

Diet quality was determined as the attainment of *U.S. Department of Agriculture's* recommendations for seven different macronutrients: proteins (10 % to 35% of total calories), carbohydrates (40 % to 45 % of total calories), total fat (20 % to 35 % of total calories), saturated fat (<10 % of total calories), cholesterol (<300 mg/day), fibers (>25 g/day for women, >30 g/day for men), and sodium (<2 400 mg/day) (HHS, 2005). A score of 1 was given for each component attaining the recommendation, and then summed to create a diet quality index ranging from 0 to 7. This strategy has been previously used (Senechal, Dionne, et al., 2012).

**Anthropometric and body composition measures:** Body weight and height were measured to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively and body mass index (BMI) was then calculated [weight (kg)/height (m<sup>2</sup>)]. Waist circumference (WC) was measured to the nearest 0.1 cm at above the uppermost lateral border of the right ilium (NHANES, 2007-2008).

Janmahasatian's equations (Janmahasatian et al., 2005), which were developed using dual-energy X-ray absorptiometry, were used to estimate fat-free mass for men [FFM = 9270 \* weight (kg) / 6680 + 216 \* BMI] and women [FFM = 9270 \* weight (kg) / 8780 + 244 \* BMI] (Janmahasatian et al., 2005). Fat mass (FM) was afterwards calculated as body weight (kg) - FFM. Both equations provide a reliable estimation of FFM ( $r^2 = 0.93$ , mean error = -0.77, root mean square error = 3.33 [approximately 6 % of mean]).

Finally, FM index [FM index = FM (kg)/height (m<sup>2</sup>)] and FFM index [FFM index = FFM (kg)/height (m<sup>2</sup>)] were computed to adjust for body stature (Karelis et al., 2008).

**Lipid profile:** Total-cholesterol, triglycerides (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-Chol) and C-reactive protein (CRP) levels were measured after an overnight fast (min of 9 hours). Blood samples were stored at -20°C, and shipped to *Fairview Medical Center Laboratory at the University of Minnesota* for analysis, based on The NHANES laboratory protocol (NHANES, 2005-2006).

**Resting blood pressure:** Resting systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were measured using a mercury sphygmomanometer (NHANES, 2007-2008). Participants were instructed to sit quietly for 5 minutes prior to measurements. Four measurements were recorded, and then the average value was used for SBP and DBP.

**Glucose homeostasis:** Blood samples were collected after a 9-h fasting, and used to measure fasting plasma glucose and serum insulin levels. A 2-h oral glucose tolerance test (OGTT) was also performed. After the initial venipuncture, participants were asked to drink a

standardized dose (75 grams of glucose) of Trutol™ and had a second venipuncture 2 hours (plus or minus 15 minutes) later. Procedures for measuring glucose and insulin after fasting and during the 2-h OGTT were precisely described (NHANES, 2007-2008).

**Metabolic syndrome (MetS):** According to the harmonized definition, MetS was based on the presence of at least three of the following criteria: (1) elevated waist circumference ( $>102$  cm in men;  $>88$  cm in women), (2) hypertriglyceridemia ( $\geq 1.69$  mmol/l), (3) low HDL-C ( $<1.30$  mmol/l in women and  $<1.03$  mmol/l in men), (4) high resting blood pressure ( $\geq 130/85$  mm Hg or pharmacological treatment for hypertension), and (5) elevated fasting plasma glucose levels ( $\geq 5.6$  mmol/l or pharmacological treatment for diabetes) (K. Alberti et al., 2009).

**Statistical analysis:** Continuous data are presented as mean  $\pm$  SD, whereas categorical variables are presented as N and (%). One way ANOVAs were performed to identify differences for continuous variables among groups. *Games-Howell* and *Bonferroni post hoc* analyses were performed to identify groups differences. The choice of the *Games-Howell* test is supported by the difference in variance observed between groups (Shingala & Rajyaguru, 2015). The *Bonferroni* test was used to guarantee control of type I errors. *Chi-square* tests were also used to identify differences between groups for categorical variables.

*Univariate multinomial logistic regressions* were used to identify potential factors associated with IFG, IGT or combined IFG-IGT. Then, we performed *multiple multinomial logistic regressions* to quantify the independent effect of variables with  $P$  value  $< 0.20$  in the univariate multinomial logistic regression. Given the large number of variables used in these analyses, this step was necessary to avoid over adjustment by including an excessive number of variables. Finally, a *multinomial logistic regression* analysis, using a backward stepwise method, was performed to remove non-significant variables from the models. All analyses were performed using the SPSS 20 program for windows (Armonk, NY: IBM Corp), with statistical significance set at  $P < 0.05$ .

## RESULTS

### *General characteristics of the study sample*

Men (50.8 %) and women (49.2 %) were represented equally. Mean age was  $65.3 \pm 9.6$  years (range 50 to 80 years) and mean BMI was  $29.2 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup> (range 15.2 to 50.5 kg/m<sup>2</sup>). A majority of individuals were non-Hispanic Black (57.9 %) and light drinker (30.0 %); whereas 47.4 % never smoked, 48.2 % had a university degree and 41.4 % had the metabolic syndrome.

The cohort displayed a wide range of values for blood lipids (total cholesterol:  $5.17 \pm 1.12$  mmol/l; triglycerides:  $1.68 \pm 1.41$  mmol/l; LDL-chol:  $3.02 \pm 0.96$  mmol/l; HDL-chol:  $1.35 \pm 0.41$  mmol/l and total cholesterol/HDL-chol ratio:  $4.11 \pm 1.48$ ), glucose homeostasis (fasting insulin:  $13.4 \pm 12.9$   $\mu$ U/ml; fasting glucose:  $6.61 \pm 2.45$  mmol/l) and resting systolic ( $133.6 \pm 21.1$  mm Hg) and diastolic ( $71.1 \pm 12.1$  mm Hg) blood pressure.

### *Socio-demographic factors (Table 1)*

No significant difference between groups for ethnicity and education levels was observed. Mean age was significantly higher in IGT and IFG-IGT compared to NGT and IFG ( $p \leq 0.05$ ). The proportion of married men was significantly higher in IFG compared with the other groups ( $p \leq 0.05$ ). Also, a higher prevalence of low annual household income was found in IGT individuals compared with the other groups ( $p < 0.05$ ). On the other hand, univariate multinomial logistic regression analyses showed that ethnicity, age and gender were potential risk factors associated with IFG, IGT or IFG-IGT ( $p \leq 0.05$ ) (data not shown).

### *Diet quality (Table 2)*

Compared to the others, IFG group had higher value for total energy and sodium intake, and protein consumption ( $p < 0.05$ ). Results of univariate multinomial regression analyses showed that only lower fiber intakes was a risk factor for IFG-IGT (data not shown).

***Body composition and cardiometabolic profile (Table 3)***

Overall, IFG and IGT showed an intermediate health profile between NGT and IFG-IGT groups. As such, IFG-IGT individuals had higher body weight, BMI and waist circumference compared to NGT and IGT ( $p \leq 0.05$ ). Both IFG and IFG-IGT groups had higher total FFM, FFM index, total FM and FM index compared to NGT and IGT groups ( $p \leq 0.05$ ). Compared to the NGT group, IFG-IGT individuals had a more atherogenic metabolic profile with higher values for triglycerides, total cholesterol/HDL-chol ratio, CRP and resting systolic blood pressure; and lower HDL-chol levels ( $p \leq 0.05$ ). Also, a significant difference between IFG and NGT for HDL-chol was observed; while no significant difference between IGT and NGT groups for all cardiometabolic variables was found.

Results from univariate multinomial regression analyses showed that higher body weight, BMI, waist circumference, FFM, FFM index and FM increase the risk of having IFG and IFG-IGT ( $p \leq 0.05$ ). For the cardiometabolic factors, the majority of variables were associated with a high risk of developing at least one of the three conditions. Higher triglyceride levels were found to increase the odds of having IFG and IFG-IGT. Total cholesterol/HDL-chol ratio, systolic blood pressure and CRP levels were found to be associated with a higher risk of IFG-IGT. Finally, only CRP levels were associated with a high risk of IGT ( $p \leq 0.05$ ) (data not shown).

***Lifestyle habits (Table 4).***

Contrary to our expectations, no difference was found between groups for the variables of interest (alcohol intake, smoking status, intensity of physical activity and sedentary activity).

***Multivariate multinomial logistic regression analysis with backward stepwise method to identify factors influencing glucose homeostasis status (Table 5).***

Our results showed that male gender, high FM index, FFM index and triglyceride levels remained significantly associated with IFG state. Advanced age, and high triglyceride and CRP levels were significantly associated with IGT state. Finally, being a man, advancing in age, Mexican-American, non-Hispanic white, fiber intake below recommendations, FM index, FFM index, high CRP levels and systolic blood pressure were significantly associated with combined IFG-IGT state.

## DISCUSSION

IFG and IGT are two distinct conditions that are characterized by distinct physiological etiology, and thus could be influenced by different factors (Muhammad A Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009). The present study is the first, to our knowledge, that identified distinctive risk factors associated with isolated IFG, isolated IGT or combined IFG-IGT in a cohort of men and women aged 50 years and older. Overall, we showed that IFG was associated with deteriorated body composition and lipids, whereas IGT was associated with deteriorated lipids and inflammatory factors. IFG-IGT, on the other hand, was associated with a larger number of risk factors including worse body composition, cardiometabolic and dietary factors. In other words, our analyzes showed that there are similarities, but also meaningful differences regarding body composition, cardiometabolic and nutrition variables among older men and women displaying IFG, IGT or IFG-IGT.

The contribution of FM to glucose dysregulation is well known (Snijder, Dekker, et al., 2004). However, the possible contribution of FFM to glucose dysregulation is less clear. First, there is a well-accepted concept that FFM is the preferred site for glucose uptake, and that a higher FFM would be beneficial for glucose homoeostasis (Otto Buczkowska & Dworzecki, 2003). Nevertheless, results from the present study do not support this concept, indicating that a higher FFM index is rather a significant risk factor for IFG and IFG-IGT states in older men and women after taking all potential factors into account. This important result is supported by previous findings from our research group (Barsalani, Brochu, & Dionne, 2013; Brochu et al., 2008b; Goulet et al., 2007); although mechanisms that may explain this association are not well understood. Lebon et al. (2012) suggested that the accumulation of intramuscular triglycerides (particularly diacylglycerides and ceramides during aging) and the reduced ability of muscles to oxidize lipids (which induces an alteration of the insulin signaling cascade in skeletal muscle) are negatively associated to insulin-stimulated glucose uptake (Lebon et al., 2012). Another hypothesis relates to the

unfavorable ratio of type II and type I muscle fibers in larger muscle mass. Indeed, aging is associated to loss of muscle mass, particularly a loss of type II muscles fibers, which are recognized as insulin resistant and glycolytic fibers (Jensen, Storgaard, Madsbad, Richter, & Vaag, 2007). Others suggested that high levels of interleukin-18 (a diabetogenic and pro-atherogenic cytokine strongly associated to muscle mass) might be involved in the glucose homeostasis deteriorations (Sun et al., 2011). More mechanistic studies are obviously needed to elucidate this intriguing association.

Another interesting finding of the present study is that TG levels were the only common determinant of both IFG and IGT states, such as previously shown in other populations (Lin et al., 2013). Mechanisms explaining this association are complex, and the direction of the relationship is not well understood. However, it has been reported that insulin resistance “causing compensatory hyperinsulinemia” reduces lipolysis inhibition in adipose tissue; which results in an greater release of fatty acids in the blood circulation and increase very dense LDL-chol hepatic secretion, leading to hepatic steatosis and thus T2D (Adeli, Taghibiglou, Van Iderstine, & Lewis, 2001).

Contrary to IFG and IFG-IGT, which share an association with body composition and lipid variables, IGT and IFG-IGT share inflammation as a risk factor (CRP). This result is in agreement with those of previous studies (Festa, D'Agostino, Tracy, & Haffner, 2002). There is no consensus, however, on pathophysiological mechanisms to explain this association. It has been suggested that visceral fat is associated with an excessive production of interleukin-6, leading to an important release of CRP by the liver (Tangvarasittichai, Pongthaisong, & Tangvarasittichai, 2016). Others suggested that systemic inflammation, characterized by a high level of CRP and other inflammatory indicators, is a response to the chronic hyperglycemia state observed in IGT and IGT-IFG (Esposito et al., 2002), indicating that the direction of the relationship is not clear at this point.



Another important finding of the present study is that presenting both conditions at the same time results from a larger cluster of risk factors compared to the addition of IGT and IFG related risk factors. Beyond body composition, lipids and inflammatory risk factors, our results demonstrated that IFG-IGT is associated to specific risk factors related to dietary and cardiometabolic variables such as elevated systolic blood pressure. Hypertension is generally accompanied by hyperglycemia (Sowers et al., 1993). However, mechanisms explaining this association remain controversial (Schutta, 2007). From a nutritional standpoint, we found that an inadequate fiber intake increases the probability of having IFG-IGT. The effects of fiber intake on glycemic control and prediabetes incidence are well documented (Wirstrom, Hilding, Gu, Ostenson, & Bjorklund, 2013). This may be explained by the effect of several bioactive compounds resulting from fibers digestion such as ghrelin and other glucoregulatory peptides (Drucker, 2007).

Classic risk factors, such as gender, ethnicity and aging were also associated with higher odds of having IFG, IGT or IFG-IGT. In agreement with other studies, our results showed that being a man increased significantly the probability of developing IFG and IFG-IGT, but not IGT (Hilawe, Yatsuya, Kawaguchi, & Aoyama, 2013). This may be explained by differences in the underlying pathophysiological of IFG; which all differ considerably between both sexes (Faerch, Borch-Johnsen, Vaag, Jorgensen, & Witte, 2010). On the other hand, being Mexican-American or Non-Hispanic white increase the probability of having IFG-IGT, while Non-Hispanic white had more risk to develop IGT. The observation could be explained by ethnic differences in several factors such as socioeconomic, body composition, physical activity levels and genetics (Spanakis & Golden, 2013). Finally, our results support the previous studies showing that aging is associated to glucose homeostasis deterioration (Basu et al., 2003).

This study has some limitations. First the cross-sectional nature of this study limits our ability to distinguish cause from effect and implied mechanisms. Furthermore, some risk

factors associated with glucose homeostasis alteration reported previously by other studies (Ahmed et al., 2013; Asadollahi et al., 2015; Thomas et al., 2006), such as lifestyle factors did not stand out in the present study. This could partly be explained by the nature of regression models used in the present study (*multinomial logistic regression*); which were designed to explain the greater proportion of the variation in the dependent variable and not to identify all biological parameters involved in the pathogenesis of abnormal glucose states. Second, the use of prediction equations to estimate variables of body composition, as well as the self-reported questionnaire for measures of dietary and lifestyle factors, could affect the accuracy of our results. Finally, including other risk factors such as visceral adiposity and energy expenditure in our regression models would have been interesting to examine their independent and interaction effects with other risk factors. Despite these limitations, the present study is strengthened by the large representative sample of the population, which enables the generalization of our results. Finally, to the best of our knowledge, the present study is the first to investigate potential risk factors which could be associated directly or indirectly with abnormal glucose regulation such as socio-demographic, dietary, lifestyle, body composition and metabolic factors using optimal statistical approaches.

## CONCLUSION

The present study identified different modifiable risk factors related to IFG, IGT and IFG-IGT that can be targeted to prevent the transition to T2D. To treat effectively these conditions, clinical interventions should characterize the individual's profile while identifying specific risk factors. More mechanistic studies are needed to elucidate the involvement of these factors in the pathophysiology of abnormal glucose states.

**Author contributions.** A.G contributed to the review of literature, database design, statistical analysis, interpretation of the data and drafting of the manuscript. M.B and I.D contributed to the drafting and revision of the manuscript. All of the authors approved the

final manuscript prior to submission and they are guarantors of this work and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

## References

- [1] ADA (2003) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1: S5-20
- [2] WHO (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. In: World Health Org.
- [3] Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA (2006) Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 29: 1130-1139
- [4] Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Kher J, Minuchin O, Vardi P, Raz I (2006) Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 126-130
- [5] Festa A, D'Agostino R, Jr., Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM (2004) Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 53: 1549-1555
- [6] Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ (2007) Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000. *Diabet Med* 24: 200-207
- [7] Kahn R (2003) Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus: the expert committee on the diagnosis and classifications of diabetes mellitus. *Diabetes care* 26: 3160
- [8] Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. (2000) The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23: 1108-1112
- [9] Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. (1999) Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 22: 399-402
- [10] Stern MP, Williams K, Haffner SM (2002) Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 136: 575-581
- [11] Ahmed F, Waslien C, Al-Sumaie MA, Prakash P, Allafi A (2013) Trends and risk factors of hyperglycemia and diabetes among Kuwaiti adults: National Nutrition Surveillance Data from 2002 to 2009. *BMC Public Health* 13: 103
- [12] Asadollahi K, Delpisheh A, Asadollahi P, Abangah G (2015) Hyperglycaemia and its related risk factors in Ilam province, west of Iran- a population-based study. *J Diabetes Metab Disord* 14: 81
- [13] Thomas GN, Schooling CM, McGhee SM, et al. (2006) Identification of factors differentially associated with isolated impaired fasting glucose and isolated post-load impaired glucose tolerance: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Eur J Endocrinol* 155: 623-632
- [14] NHANES (2007-2008) National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. Available from <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/ContinuousNhanes/Default.aspx?BeginYear=2007>
- [15] Genuth S (2003) Lowering the criterion for impaired fasting glucose is in order. *Diabetes Care* 26: 3331-3332
- [16] HHS (2005) Dietary Guidelines for Americans. Available from <https://health.gov/DietaryGuidelines/dga2005/document/default.htm>
- [17] Senechal M, Dionne IJ, Brochu M (2012) Dynapenic abdominal obesity and metabolic risk factors in adults 50 years of age and older. *J Aging Health* 24: 812-826
- [18] Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B (2005) Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 44: 1051-1065
- [19] Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R (2008) Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 51: 1752-1754

- [20] NHANES (2005-2006) National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. Available from <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?BeginYear=2005>
- [21] Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, et al. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 120: 1640-1645
- [22] Shingala MC, Rajyaguru A (2015) Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering* 2: 22-33
- [23] Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA (2009) Pathophysiology of prediabetes. *Current diabetes reports* 9: 193-199
- [24] Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. (2004) Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care* 27: 372-377
- [25] Otto Buczkowska E, Dworzecki T (2003) [The role of skeletal muscle in the regulation of glucose homeostasis]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 9: 93-97
- [26] Barsalani R, Brochu M, Dionne IJ (2013) Is there a skeletal muscle mass threshold associated with the deterioration of insulin sensitivity in sedentary lean to obese postmenopausal women? *Diabetes Res Clin Pract* 102: 123-128
- [27] Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, et al. (2008) Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring)* 16: 1085-1093
- [28] Goulet ED, Lord C, Chaput JP, Aubertin-Leheudre M, Brochu M, Dionne IJ (2007) No difference in insulin sensitivity between healthy postmenopausal women with or without sarcopenia: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 426-433
- [29] Lebon J, Aubertin-Leheudre M, Bobeuf F, Lord C, Labonte M, Dionne IJ (2012) Is a small muscle mass index really detrimental for insulin sensitivity in postmenopausal women of various body composition status? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12: 116-126
- [30] Jensen CB, Storgaard H, Madsbad S, Richter EA, Vaag AA (2007) Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1530-1534
- [31] Sun L, Hu FB, Yu Z, et al. (2011) Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese. *PLoS One* 6: e18104
- [32] Lin SX, Berlin I, Younge R, et al. (2013) Does elevated plasma triglyceride level independently predict impaired fasting glucose?: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 36: 342-347
- [33] Adeli K, Taghibiglou C, Van Iderstine SC, Lewis GF (2001) Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med* 11: 170-176
- [34] Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM (2002) C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med* 19: 939-943
- [35] Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O (2016) Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem* 31: 68-74
- [36] Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072
- [37] Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K (1993) Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 6: 260s-270s
- [38] Schutta MH (2007) Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2: 124-130

- [39] Wirstrom T, Hilding A, Gu HF, Ostenson CG, Bjorklund A (2013) Consumption of whole grain reduces risk of deteriorating glucose tolerance, including progression to prediabetes. *Am J Clin Nutr* 97: 179-187
- [40] Drucker DJ (2007) The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 117: 24-32
- [41] Hilawe EH, Yatsuya H, Kawaguchi L, Aoyama A (2013) Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 91: 671-682d
- [42] Faerch K, Borch-Johnsen K, Vaag A, Jorgensen T, Witte DR (2010) Sex differences in glucose levels: a consequence of physiology or methodological convenience? The Inter99 study. *Diabetologia* 53: 858-865
- [43] Spanakis EK, Golden SH (2013) Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep* 13: 814-823
- [44] Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. (2003) Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes* 52: 1738-1748

**Table 1. Socio-demographic Factors associated with IFG, IGT or IFG-IGT**

	<b>NGT</b>	<b>IFG</b>	<b>IGT</b>	<b>IFG-IGT</b>
	<b>N=235</b>	<b>N=243</b>	<b>N=67</b>	<b>N=158</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Age (years) (mean <math>\pm</math> SD)</b>	61.2 $\pm$ 8.9	62.8 $\pm$ 9.2	67.8 $\pm$ 9.0 $\dagger \ddagger$	67.5 $\pm$ 9.2 $\dagger \ddagger$
<b>Sex *</b>				
Men	90 (38.3)	150 (61.7) $\dagger$	27 (40.3) $\ddagger$	90 (57.0) $\dagger$
Women	145 (61.7)	93 (38.3)	33 (59.7)	68 (43.0)
<b>Ethnicity</b>				
Mexican American	30 (12.8)	33 (13.6)	10 (14.9)	18 (11.4)
Non-Hispanic White	127 (54.0)	147 (60.5)	33 (49.3)	100 (63.3)
Non-Hispanic Black	48 (20.4)	31 (12.8)	10 (14.9)	15 (9.5)
Other Race	30 (12.8)	32 (13.2)	14 (20.9)	25 (15.8)
<b>Marital Status *</b>				
Married	140 (59.6)	162 (66.7)	40 (59.7)	96 (60.8)
Widower	24 (10.2)	23 (9.5)	12 (17.9)	32 (20.3)
Divorced	44 (18.7)	28 (11.5)	8 (11.8)	16 (10.1)
Single	27 (11.5)	30 (12.3)	7 (10.4)	14 (8.9)
<b>Education</b>				
Middle school	64 (27.2)	59 (24.3)	18 (26.9)	49 (31.0)
High school	53 (22.6)	62 (25.5)	15 (22.4)	44 (27.8)
university	118 (50.2)	122 (50.2)	34 (50.7)	65 (41.1)
<b>Annual Household income *</b>				
Low	56 (26.9)	65 (29.7)	25 (41.7)	45 (29.1)
Mid-low	72 (34.6)	66 (30.1)	18 (30.0)	68 (41.1)
Mid-high	44 (21.2)	44 (20.1)	8 (13.3)	24 (15.2)
High	36 (17.3)	44 (20.1)	9 (15.0)	14 (9.3)

Continuous data are presented as mean  $\pm$  SD, whereas categorical variables are presented as (N) and (%). IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose intolerance, IFG\_IGT = combined impaired fasting glucose and impaired glucose intolerance.  $\dagger$  Significantly different from NGT;  $\ddagger$  Significantly different from IFG; \*  $\chi^2$  tests p value <0.05. ANOVAs test were performed to compare between age groups. Significance at p  $\leq$  05.

**Table 2. Dietary Factors Associated with IFG, IGT or IFG-IGT**

	<b>NGT</b>	<b>IFG</b>	<b>IGT</b>	<b>IFG-IGT</b>
	<b>N=235</b>	<b>N=243</b>	<b>N=67</b>	<b>N=158</b>
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>
Total energy intake (kcal)	1835 ± 777	1982 ± 829	1685 ± 671 †	1743 ± 707 †
Protein (g/day)	70.3 ± 32.8	77.1 ± 36.2	63.5 ± 27.8 †	67.2 ± 35.2 †
Carbohydrate (g/day)	225 ± 93	239 ± 107	212 ± 84	218 ± 35
Fiber (g/day)	15.6 ± 8.9	16.5 ± 9.2	15.2 ± 8.0	14.6 ± 8.6
Total fat (g/day)	69.7 ± 38.8	75.1 ± 38.8	62.8 ± 33.3	65.3 ± 37.9
Total saturated fat (g/day)	22.6 ± 13.7	23.2 ± 13.1	19.8 ± 11.3	21.1 ± 12.4
Cholesterol (mg/day)	265.7 ± 235.9	287.0 ± 234.8	249.7 ± 259.0	250.1 ± 246.6
Sodium (mg/day)	2917 ± 1458	3151 ± 1463	2687 ± 1192 †	2682 ± 1340 †
Food quality index	3.60 ± 1.54	3.52 ± 1.57	3.64 ± 1.61	3.63 ± 1.49

Continuous data are presented as mean ± SD. IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose intolerance, IFG\_IGT = combined impaired fasting glucose and impaired glucose intolerance. † Significantly different from IFG. ANOVAs test were performed. Significance at  $p \leq 0.05$ .



**Table 3. Body composition and cardiometabolic factors associated with IFG, IGT or IFG-IGT groups**

	NGT	IFG	IGT	IFG-IGT
	N=235	N=243	N=67	N=158
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
<b><i>Body composition</i></b>				
Body weight (kg)	75.4 $\pm$ 16.2	81.2 $\pm$ 17.8 †	73.1 $\pm$ 15.1 ‡	82.5 $\pm$ 17.3 † §
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 $\pm$ 4.7	28.2 $\pm$ 5.3	27.3 $\pm$ 4.6	29.6 $\pm$ 5.3 † §
Waist circumference (cm)	95.8 $\pm$ 12.5	100.4 $\pm$ 13.7 †	96.6 $\pm$ 12.1	104.4 $\pm$ 12.4 † ‡ §
Total FFM	49.5 $\pm$ 11.5	54.7 $\pm$ 11.7 †	47.9 $\pm$ 10.8 ‡	54.1 $\pm$ 11.5 † §
Total FFM index (kg/m <sup>2</sup> )	17.7 $\pm$ 1.6	18.4 $\pm$ 1.8 †	17.7 $\pm$ 1.5 ‡	18.7 $\pm$ 1.7 † §
Total FM (kg)	25.7 $\pm$ 9.4	28.0 $\pm$ 10.6	25.5 $\pm$ 8.9	30.0 $\pm$ 10.5 † §
Total FM index (kg/m <sup>2</sup> )	9.3 $\pm$ 3.3	9.8 $\pm$ 3.7	9.6 $\pm$ 3.9	10.9 $\pm$ 3.9 † ‡
<b><i>Lipid profile</i></b>				
Triglycerides (mmol/L)	1.35 $\pm$ 0.69	1.48 $\pm$ 0.74	1.48 $\pm$ 0.69	1.65 $\pm$ 0.77 †
HDL-chol (mmol/L)	1.54 $\pm$ 0.42	1.42 $\pm$ 0.41 †	1.51 $\pm$ 0.38	1.33 $\pm$ 0.35 † §
Total cholesterol/HDL-chol ratio	3.74 $\pm$ 1.12	3.97 $\pm$ 1.20	3.70 $\pm$ 0.88	4.19 $\pm$ 1.24 † §
<b><i>Resting blood pressure</i></b>				
Systolic (mm Hg)	126.3 $\pm$ 18.5	129.1 $\pm$ 18.0	130.7 $\pm$ 16.5	134.3 $\pm$ 22.9 †
Diastolic (mm Hg)	72.1 $\pm$ 11.3	71.1 $\pm$ 12.0	69.1 $\pm$ 13.6	70.2 $\pm$ 14.1
<b><i>CRP level</i></b> (mg/L)	0.28 $\pm$ 0.33	0.35 $\pm$ 0.55	0.48 $\pm$ 0.63	0.58 $\pm$ 1.34 † ‡

Data are presented as means  $\pm$  standard deviation. BMI = body mass index, FM= Fat mass, FFM= Fat free mass, Total FFM\_index= Total fat free mass index, Total FM\_index= Total fat mass index, CRP = C-reactive protein, IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose intolerance, IFG\_IGT = combined impaired fasting glucose and impaired glucose intolerance. † Significantly different from NGT; ‡ Significantly different from IFG; § Significantly different from IGT. Significance at  $p \leq 0.05$ .

**Table 4. Lifestyle Factors Associated with IFG, IGT or IFG-IGT**

	<b>NGT</b>	<b>IFG</b>	<b>IGT</b>	<b>IFG-IGT</b>
	<b>N=235</b>	<b>N=243</b>	<b>N=67</b>	<b>N=158</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b><i>Alcohol intake</i></b>				
Light drinker	73 (51.8)	75 (44.9)	20 (55.6)	43 (46.2)
Moderate drinker	52 (36.9)	75 (44.9)	13 (36.1)	42 (45.2)
Heavy drinker	16 (11.3)	17 (11.3)	3 (8.3)	8 (8.6)
<b><i>Smoking status</i></b>				
Never	119 (50.6)	107 (44.0)	39 (58.2)	68 (43.0)
Former	81 (34.5)	93 (38.3)	18 (26.9)	68 (43.0)
Current	35 (14.9)	43 (17.7)	10 (14.9)	22 (13.9)
<b><i>Vigorous work activity</i></b>				
Yes	36 (15.3)	38 (15.6)	12 (17.9)	22 (13.9)
Non	199 (84.7)	205 (84.4)	55 (82.1)	136 (86.1)
<b><i>Moderate work activity</i></b>				
Yes	85 (36.2)	96 (39.5)	27 (40.3)	96 (60.8)
Non	150 (63.8)	147 (60.5)	40 (59.7)	96 (60.8)
<b><i>Sedentary activity</i></b> (min/day)	307 ± 195	357 ± 655	301 ± 204	324 ± 194

Categorical variables are presented as (N) and (%). IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose intolerance, IFG\_IGT = combined impaired fasting glucose and impaired glucose intolerance. Significance at  $p \leq 0.05$ .

**Table 5. Multivariate Multinomial Logistic Regression Analysis with backward stepwise method of factors associated with IFG, IGT or IFG-IGT**

	IFG N=243			IGT N=67			IFG-IGT N=158		
	OR	95% CI	<i>P value</i>	OR	95% CI	<i>P value</i>	OR	95% CI	<i>P value</i>
<b><i>Sex</i></b>									
Men	<b>3.18</b>	<b>[2.05, 4.92]</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.16	[0.60, 2.24]	0.65	<b>3.09</b>	<b>[1.84, 5.18]</b>	<b>&lt;0.01</b>
Women	1			1			1		
<b><i>Ethnicity</i></b>									
Mexican American	1.85	[0.84, 4.10]	0.12	3.01	[0.95, 9.51]	0.06	<b>2.71</b>	<b>[1.01, 7.34]</b>	<b>0.04</b>
Non-Hispanic White	1.37	[0.63, 3.05]	0.42	<b>3.24</b>	<b>[1.11, 9.46]</b>	<b>0.03</b>	<b>3.32</b>	<b>[1.31, 8.39]</b>	<b>0.01</b>
Non-Hispanic Black	1.69	[0.94, 3.03]	0.07	0.89	[0.35, 2.24]	0.81	2.04	[0.95, 4.25]	0.06
<b><i>Fiber intake</i></b>									
Non-Respondents	1.20	[0.63, 2.31]	0.57	1.02	[0.42, 2.48]	0.95	<b>4.10</b>	<b>[1.56, 10.78]</b>	<b>&lt;0.01</b>
respondents recommendations									
Respondents recommendations	1			1			1		
<b>Age (years)</b>	1.01	[0.99, 1.04]	0.23	<b>1.09</b>	<b>[1.05, 1.13]</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.09</b>	<b>[1.05, 1.12]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total FFM_index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>1.59</b>	<b>[1.28, 1.97]</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.85	[0.62, 1.16]	0.32	<b>1.36</b>	<b>[1.07, 1.73]</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Total FM_index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>1.06</b>	<b>[1.01, 1.13]</b>	<b>0.03</b>	1.02	[0.92, 1.11]	0.68	<b>1.16</b>	<b>[1.08, 1.25]</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Triglycerides (mmol/L)</b>	<b>1.40</b>	<b>[1.02, 1.91]</b>	<b>0.03</b>	<b>1.54</b>	<b>[1.06, 2.24]</b>	<b>0.02</b>	1.26	[0.90, 1.76]	0.16
<b>CRP level (mg/L)</b>	1.49	[0.89, 2.52]	0.12	<b>2.10</b>	<b>[1.20, 3.69]</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>2.12</b>	<b>[1.26, 3.59]</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Systolic blood pressure (mm Hg)</b>	1.01	[0.99, 1.02]	0.19	1.01	[0.98, 1.02]	0.94	<b>1.01</b>	<b>[1.00, 1.02]</b>	<b>0.01</b>

OR = Odds ratio, 95% CI = 95% Confidence Interval. For all other abbreviations refer to the tables above.

## CHAPITRE 3- DISCUSSION GENERALE

### 3.1. Principaux résultats

Les stratégies d'intervention visant la prise en charge de l'obésité sont multiples (Mathus-Vliegen, 2012). Les interventions de changements de style de vie axées sur l'alimentation et l'activité physique visant la perte de poids et l'amélioration de la santé cardiométabolique des personnes obèses ont fait l'objet de plusieurs études au fil des ans (Greaves et al., 2011; Hassan et al., 2016). Malgré la littérature scientifique abondante démontrant les effets bénéfiques de la perte de poids sur la santé cardiométabolique, de plus en plus d'études démontrent que la perte de poids pourrait ne pas se traduire par une amélioration de la santé cardiométabolique (Cornier et al., 2012). En effet, certaines études ont démontré qu'une perte de poids significative pourrait même engendrer des effets délétères sur la santé cardiométabolique de certains individus obèses comparativement à d'autres (Case et al., 2002; Hong et al., 2005a; Karelis et al., 2008). Cette variabilité dans les réponses interindividuelles suite à une perte de poids pourrait s'expliquer en partie par l'hétérogénéité observée au sein de la population obèse (Vecchie et al., 2017a), une hétérogénéité qui est généralement peu prise en considération par les études d'intervention.

En effet, nous avons pu mettre en évidence dans la présente thèse que l'obésité est une condition multifactorielle complexe et très hétérogène et qu'il existe plusieurs phénotypes d'obèses dont les caractéristiques (physiques et physiologiques) et les besoins sont très différents. Jusqu'à présent, les études qui ont investigué les effets des interventions de perte de poids (exercice physique et/ou restriction calorique) sur la composition corporelle et la santé cardiométabolique chez des individus présentant différents phénotypes d'obésité (Normandin, Doucet, et al., 2015; Normandin, Senechal, et al., 2015) avaient comme objectifs de vérifier si ces individus répondaient de façon similaire ou différemment suite à ces interventions et ceci dans le but de trouver des stratégies de prévention et de traitement de l'obésité qui seraient plus efficaces. Toutefois, ces études semblent mal cerner

l'hétérogénéité. En fait, dans ces études, l'identification des différents phénotypes d'obésité prend en considération seulement les déterminants physiques, biologiques ou physiologiques contribuant au développement de l'obésité. Alors que d'autres facteurs modifiables tels que les facteurs socioéconomiques (Ball et al., 2002; McLaren, 2007), nutritionnels (Ma et al., 2003; Mesas et al., 2012), comportementaux (Hu et al., 2003) et psychologiques (Strine, Mokdad, Dube, et al., 2008) sont impliqués dans l'étiologie de l'obésité et ses complications cardiométaboliques devraient idéalement être pris en compte pour réduire l'hétérogénéité au sein de la population obèse.

Ainsi, la justification de la présente thèse reposait sur le manque d'études qui ont étudié objectivement l'hétérogénéité au sein de la population obèse en prenant en compte les différents facteurs de risque potentiels responsables de la détérioration du profil de santé des individus obèses. Considérer ces facteurs aiderait à mieux caractériser et identifier des sous-groupes d'individus obèses ayant des problèmes de santé cardiométabolique. Ceci permettrait également une meilleure identification des facteurs de risque spécifiques associés à l'état de santé et par la suite, mieux adapter les interventions afin de maximiser les effets bénéfiques sur le plan individuel.

Ainsi, l'objectif principal de la présente thèse était de proposer d'utiliser des stratégies méthodologiques/statistiques utilisant une approche multi-informationnelle centrée sur l'individu pour répondre aux deux premiers points mentionnés ci-dessus, soit une meilleure caractérisation du profil des individus obèses ayant des problèmes de santé cardiométabolique et une meilleure identification des facteurs de risques impliqués dans la détérioration du profil de santé de ces individus. Finalement, nous pensons que ces deux points sont des étapes essentielles pour la réalisation du troisième, soit personnaliser les programmes d'intervention pour éviter les réponses négatives et maximiser les retombées bénéfiques.

Plus particulièrement, l'objectif de la première étude consistait à vérifier les effets d'une intervention de perte de poids chez des femmes ménopausées et obèses caractérisées selon leur état de santé cardiométabolique, un groupe de la population particulièrement touché par l'obésité et les complications cardiométaboliques (Ford et al., 2002; Ogden et al., 2006). Dans cette étude, nous avons comparé les effets d'une intervention de perte de poids de six mois induite par la restriction calorique sur la composition corporelle et le profil cardiométabolique des femmes ménopausées et obèses sans ou avec le syndrome métabolique (présenté dans les parties précédentes comme le phénotype d'obèse sans et avec complication cardiométabolique). Par la présente étude, nous avons voulu vérifier si deux phénotypes des femmes ménopausées et obèses (identifiées en utilisant un  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) issus d'un même échantillon répondaient de façon similaire ou différemment à une même intervention. Nous avons émis l'hypothèse que les femmes ménopausées et obèses avec le syndrome métabolique auraient une amélioration plus importante de la composition corporelle et du profil cardiométabolique comparativement à leurs homologues sans le syndrome métabolique.

Tel qu'attendu, nos résultats ont démontré qu'avant l'intervention, les femmes ménopausées et obèses avec le syndrome métabolique avaient une composition corporelle et un profil cardiométabolique plus détériorés comparativement à leur homologue sans le syndrome métabolique. Nos résultats ont démontré également que les deux groupes ont amélioré significativement leur composition corporelle après six mois de perte de poids induite par la restriction calorique. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Nos résultats ne sont pas en accord avec les évidences scientifiques démontrant que les femmes ménopausées et obèses ayant une plus grande masse grasse sous-cutanée et viscérale avaient démontré les diminutions les plus importantes de ces variables suite à une intervention de perte de poids induite par la restriction calorique (Normandin, Doucet, et al., 2015). Ces résultats suggèrent que le phénotype d'obésité étudié (avec ou sans

le syndrome métabolique) n'a pas d'impact sur l'amélioration de la composition corporelle suite à l'intervention.

Nos résultats ont également démontré que le phénotype d'obésité n'avait pas d'impact sur les changements du profil cardiométabolique. Les deux phénotypes ont répondu de façon similaire suite à l'intervention. Aucune amélioration significative n'a été observée chez les deux groupes, à l'exception des triglycérides et du ratio triglycérides / HDL-cholestérol qui se sont améliorés significativement chez le groupe avec syndrome métabolique. Comparativement aux autres variables du profil cardiométabolique, les valeurs de triglycérides étaient relativement élevées chez le groupe avec le syndrome métabolique. Des évidences scientifiques ont démontré qu'il était plus facile d'observer des améliorations dans les variables plus détériorées que celles qui sont relativement normales (Dow et al., 2013). D'un autre côté, les résultats observés chez le groupe sans syndrome métabolique confirment les conclusions des études antérieures démontrant qu'il est plus difficile d'améliorer le profil cardiométabolique des individus ayant à la base un profil de santé normal (Dow et al., 2013). Ainsi, sur la base de ces résultats nous pouvons avancer que chez les femmes ménopausées et obèses, l'amélioration du profil cardiométabolique semblerait dépendre, soit du profil métabolique avant l'intervention ou du pourcentage de perte de masse grasse après l'intervention. En effet, nous avons observé une diminution moyenne de masse grasse totale de (-4,6 kg) qui semblerait insuffisante pour induire des améliorations du profil cardiométabolique des individus obèses sans complications métaboliques. De même, les résultats observés chez le groupe avec syndrome métabolique pourraient être également expliqués en partie par la faible diminution de la masse grasse totale (-5,5 kg) comparativement à celle rapportée dans d'autres études (Hong et al., 2005). Ces résultats indiquent que probablement, même en présence d'un profil cardiométabolique détérioré avant l'intervention, un pourcentage de perte de poids et de masse grasse significatifs devrait être atteint pour voir des améliorations significatives dans le profil cardiométabolique.

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que même si le phénotype d'obésité ne semblait pas avoir d'impact sur les changements de la composition corporelle et du profil cardiométabolique suite à l'intervention, l'examen des résultats sur le plan individuel permet d'apporter des nuances. Par exemple, parmi les 20 femmes ménopausées et obèses qui avaient le syndrome métabolique avant l'intervention, 12 (60,0%) ne l'avaient plus après l'intervention, alors que 8 l'avaient toujours. Encore plus intéressant, parmi les 53 femmes qui n'avaient pas le syndrome métabolique avant l'intervention, 6 (11,3%) l'ont développé après l'intervention ( $p > 0,05$ ). Ces résultats sont intrigants. Afin d'expliquer ces observations, nous avons effectué des sous-analyses exploratoires séparément pour les participantes qui n'avaient pas et celles qui avaient le syndrome métabolique avant l'intervention. Pour le groupe qui avait le syndrome métabolique avant l'intervention, nous avons comparé les 12 participantes qui se sont améliorées et celles qui restaient avec le syndrome métabolique après l'intervention. Nos résultats ont démontré que les deux sous-groupes avaient une composition corporelle et un profil cardiométabolique relativement similaires avant l'intervention. Après l'intervention, les deux sous-groupes ont amélioré significativement et de façon similaire leur composition corporelle. De plus, aucune différence significative n'a été observée pour la consommation d'énergie totale, la dépense énergétique totale quotidienne et celle associée à l'activité physique. Sur la base de nos analyses, il est donc difficile d'expliquer la différence dans la réponse à l'intervention. Toutefois, dans l'étude, nous avons avancé que les femmes ménopausées et obèses qui ont amélioré leur profil cardiométabolique pourraient être considérées comme des « hyper-répondantes » à la restriction calorique (soient des personnes qui sont très sensibles aux variations alimentaires) comparativement à celles qui n'ont rapporté aucune amélioration ou « hypo-répondantes » (Clark et al., 2006; Herron et al., 2002; Herron et al., 2003). Toutefois, ceci pourrait ne pas être tout à fait vrai. En fait, il est possible que celles qui n'ont pas amélioré leur profil cardiométabolique auraient seulement eu besoin de plus de temps pour démontrer des changements significatifs. D'autres études sont nécessaires pour investiguer ces spéculations.



De même pour les 6 femmes ménopausées et obèses qui n'avaient pas le syndrome métabolique avant l'intervention et qui l'ont développé après, les améliorations de la composition corporelle étaient similaires à celles qui restaient sans le syndrome métabolique suite à l'intervention. Toutefois, nos sous-analyses exploratoires ont démontré que ces 6 femmes ont baissé significativement leur dépense énergétique totale quotidienne et qu'elles avaient une réponse négative pour toutes les composantes du syndrome métabolique suite à la perte de poids ( $p < 0,05$ ). Ces observations sont très intéressantes. Premièrement, elles soulèvent des questions pertinentes, soit est-ce que la réduction de la dépense énergétique pourrait expliquer en partie les réponses métaboliques négatives observées suite à un programme de pertes de poids? Si c'est le cas, il serait intéressant de superviser les changements dans la dépense énergétique totale quotidienne dans un contexte de perte de poids. Ces observations nous amènent également à nous demander s'il n'y a pas d'autres facteurs qui pourraient expliquer ces réponses variables au niveau individuel. Des facteurs qui devraient probablement être pris en considération pour réduire l'hétérogénéité au sein de ces sous-groupes, laquelle pourrait être à l'origine de ces variations dans les réponses. D'autres études sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Notre hypothèse de départ était que les femmes ménopausées et obèses avec syndrome métabolique auraient une amélioration significative plus importante de la composition corporelle et le profil cardiométabolique que celles ayant un profil de santé normal (sans le syndrome métabolique). Sur la base de nos résultats, cette hypothèse n'a pas été confirmée. En effet, les deux phénotypes ont amélioré leur composition corporelle de façon similaire. Les deux phénotypes ont également démontré des réponses similaires pour ce qui est des changements des variables du profil cardiométabolique suite à la même intervention. Ainsi, sur la base de ces observations, nous pouvons avancer que la restriction calorique demeure une stratégie efficace pour perdre du poids et améliorer la composition corporelle indépendamment du phénotype d'obésité sans ou avec le syndrome métabolique. Toutefois, cette amélioration de la composition corporelle suite à une restriction calorique pourrait

induire des réponses très variables d'un individu à un autre. Ces observations suggèrent qu'il est possible que l'identification des individus obèses en se basant seulement sur l'IMC et leurs caractéristiques métaboliques ne soit pas suffisante pour réduire l'hétérogénéité et limiter la variabilité interindividuelle dans les réponses suite à une intervention de perte de poids. Probablement que d'autres facteurs devraient être pris en compte dans la caractérisation et l'identification des individus obèses. En fait, nous pensons que l'utilisation de plusieurs informations liées à l'individu permettrait d'identifier des sous-groupes qui seraient plus homogènes et qui partageraient plusieurs caractéristiques similaires. Ceci pourrait réduire l'hétérogénéité entre les individus ce qui favoriserait des réponses similaires suite à un programme d'intervention de perte de poids.

Ainsi dans l'étude 2 nous avons proposé d'utiliser une approche multi-informationnelle qui permettrait de mieux cerner l'hétérogénéité au sein de la population obèse sans ou avec des complications cardiométaboliques. Nous pensons que l'utilisation d'une telle approche comparativement à l'utilisation seule de l'IMC et des caractéristiques métaboliques, permettrait de mieux caractériser les profils des individus obèses et plus important d'avoir plus d'information sur quoi et comment intervenir pour mieux prendre en charge l'état de santé de ces individus. Ceci permettrait de mettre en place des stratégies d'intervention personnalisées, ce qui pourrait réduire la variabilité dans les réponses suite aux programmes d'intervention.

Dans cette étude, nous avons utilisé une approche de nature épidémiologique populationnelle de type descriptif dont l'objectif principal était d'identifier objectivement des sous-groupes homogènes d'individus obèses qui auront les mêmes caractéristiques et les mêmes besoins. Plus particulièrement et contrairement à ce qui a été fait dans la première étude, soit se baser seulement sur l'IMC et les caractéristiques métaboliques pour identifier les phénotypes d'obésité, dans cette étude, à l'aide d'une approche de classification non-supervisée (une analyse de classification automatisée), nous avons utilisé en premier lieu l'IMC ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) pour identifier les personnes obèses et nous avons ajouté par la suite des informations

provenant d'autres variables associées au développement de l'obésité (capacité physique, niveau d'activité physique, qualité de vie associée à la santé physique et mentale, dépression, participation sociale, autonomie fonctionnelle). Nos objectifs étaient de : 1) classer les hommes et les femmes obèses et âgées dans des sous-groupes homogènes qui présentent les mêmes caractéristiques et les mêmes besoins au début de l'étude; 2) étudier les trajectoires des sous-groupes identifiés pour premièrement, évaluer la stabilité de ces sous-groupes au fil du temps et, deuxièmement, pour identifier les facteurs qui pourraient expliquer la transition des individus d'un sous-groupe à un autre après trois ans de suivi.

Ainsi, au-delà des phénotypes d'obèses sans ou avec le syndrome métabolique identifiés et étudiés dans l'étude 1, nos analyses ont permis d'identifier trois sous-groupes d'individus obèses se distinguant principalement sur la base de la capacité physique, la santé psychologique et la santé générale incluant l'autonomie fonctionnelle, la participation sociale et le fardeau des maladies chroniques auto-rapportées. Selon les caractéristiques spécifiques de chaque sous-groupe, nous avons pu les définir comme étant les obèses en santé (*Cluster 1*), les personnes obèses en santé, mais avec faible capacité physique (*Cluster 2*) et les obèses en mauvaise santé (*Cluster 3*). En comparant leurs caractéristiques avec notre première étude ainsi que la littérature scientifique, nous avons pu faire des liens intéressants. Par exemple, le premier sous-groupe identifié dans la présente étude (*Cluster 1* : obèses en santé) avait un faible score de fardeau de maladies chroniques. En nous basant sur cette information, nous pouvons spéculer que ce cluster n'a pas ou très peu de complications cardiométaboliques. Autrement dit, ce cluster pourrait ressembler à un certain point au phénotype d'obésité sans syndrome métabolique qui a fait l'objet de la première étude. Dans la première étude, nous avons avancé que plusieurs caractéristiques, autres que métaboliques pourraient définir le phénotype d'obèse sans syndrome métabolique. Les résultats de cette étude viennent confirmer nos spéculations. En effet, le cluster 1 en plus d'avoir un profil métabolique relativement en santé, a démontré une plus grande force musculaire, une caractéristique propre à un autre phénotype d'obésité précédemment rapporté dans la

littérature, soit le phénotype d'obèses non-dynapéniques (Bouchard & Janssen, 2010). De plus, ce cluster avait également une meilleure capacité physique, un niveau plus élevé d'activité physique, un meilleur profil de santé psycho-cognitive ainsi qu'un meilleur engagement social, comparativement aux autres clusters. Dans l'ensemble, les résultats de la présente étude ont démontré que le phénotype d'obésité « sans syndrome métabolique » présenté dans l'étude 1 pourrait être mieux caractérisé en utilisant d'autres informations en lien avec la santé physique, psycho-cognitive et sociale. Ces informations pourraient par la suite être utilisées pour éventuellement mettre en place des programmes d'intervention personnalisées.

Nous avons pu également observer l'existence d'un phénotype d'obésité qui a une mauvaise santé (cluster 3). Ce phénotype avait un score de fardeau de maladies chroniques très élevé. Ainsi, nous pouvons avancer que contrairement au cluster 1, ce phénotype pourrait avoir des complications cardiométaboliques plus importantes. Ce phénotype pourrait ainsi être comparé au phénotype d'obèses présenté dans la première étude, soit les obèses avec syndrome métabolique. Dans la première étude, peu d'informations ont été fournies concernant ce phénotype d'obèse. Nous n'étions pas en mesure de bien cerner les différences qui auraient pu exister au sein de ce groupe d'individus obèses. Toutefois, dans la présente étude, en utilisant une approche multi-informationnelle ainsi qu'une méthode statistique adéquate, nous avons pu avoir beaucoup plus d'informations concernant ce phénotype. En effet, au-delà de la santé métabolique détériorée qui caractérise ce phénotype, nous nous rendons compte que ce phénotype pourrait avoir également une très faible capacité physique, un faible niveau d'activité physique, une perception très négative de la qualité de vie associée à la santé physique et mentale. De plus, il semble que ce phénotype peut avoir des problèmes de dépression, un isolement social et une faible autonomie fonctionnelle, comparativement au cluster 1 (les obèses en santé ou sans syndrome métabolique).

Finalement, nos analyses ont identifié un phénotype d'obèses atypique. Ce phénotype partage certaines caractéristiques avec les obèses en santé ainsi qu'avec les obèses en

mauvaise santé. Chez les hommes, ce phénotype semble avoir un profil de santé comparable à celui des obèses en santé (cluster 1), à l'exception de la capacité physique (faible capacité physique) qui ressemblait à celle des obèses en mauvaise santé. Chez les femmes, en plus d'une faible capacité physique, ce phénotype avait un score de fardeau de maladies chroniques comparable à celui des obèses en mauvaise santé. Ces observations suggèrent qu'une faible capacité physique pourrait affecter différemment la santé cardiométabolique des hommes et des femmes obèses et âgées. Sur la base de ces résultats, on se demande si les six femmes ménopausées et obèses, étudiées dans la première étude, qui n'avaient pas le syndrome métabolique avant l'intervention et qui l'ont développé après, avaient aussi une faible capacité physique qui expliquerait la diminution de leur dépense énergétique totale quotidienne après l'intervention. En fait, serait-il possible qu'une faible capacité physique soit un médiateur qui expliquerait l'association entre la diminution de la dépense énergétique totale quotidienne et les réponses métaboliques négatives observées chez ces femmes après l'intervention? D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude 2 ont confirmé les spéculations soulevées dans la première étude, soit l'utilisation seule de l'IMC et les caractéristiques métaboliques ne sont pas suffisantes pour bien caractériser le profil d'individus obèses sans ou avec le syndrome métabolique. Les résultats de cette étude ont démontré qu'en utilisant une approche multi-informationnelle centrée sur l'individu obèse et à l'aide d'une méthode statistique adéquate, nous avons pu mieux cerner l'hétérogénéité au sein de cette population en générant des portraits plus complets des individus obèses sans ou avec des complications métaboliques qui partageaient beaucoup plus de caractéristiques similaires que seulement l'IMC et les caractéristiques métaboliques. Pour les études futures, nous suggérons l'utilisation d'une approche multi-informationnelle pour identifier des sous-groupes d'individus obèses avec complications métaboliques plus homogènes. Il serait aussi intéressant de caractériser les femmes ménopausées et obèses sans ou avec syndrome métabolique qui ont été étudiées dans la première étude en utilisant les informations fournies par la présente étude et étudier

leurs réponses individuelles suite à un programme de perte de poids. Finalement, nous émettons l'hypothèse que la considération de ces informations au moment de l'élaboration des programmes d'intervention permettrait de réduire la variabilité interindividuelle dans les réponses suite aux programmes d'intervention.

Dans la présente thèse, nous avons aussi un deuxième volet dont l'objectif était d'investiguer les trajectoires des profils d'individus obèses identifiés au début de l'étude. Des études longitudinales ont démontré que le profil d'individu obèse peut changer au cours du temps et que les profils caractérisés ne sont qu'une photo instantanée de leur état de santé à un moment précis (Bell, Hamer, Batty, et al.; Bell, Hamer, Sabia, et al.; Hamer et al., 2015; Heianza et al., 2014; Soriguer et al., 2013). Les résultats de nos analyses corroborent ces observations. En effet, après trois ans de suivi, certains individus obèses sont restés dans leurs sous-groupes d'appartenance identifiés au début de l'étude, alors que d'autres ont changé d'un sous-groupe à un autre en modifiant leurs profils de santé. Nos sous-analyses ont révélé que le changement dans le profil de santé était positif pour certains (transitions d'un profil de santé détérioré vers un profil de santé en meilleure santé; exemple transition du cluster 2 « obèses avec faible capacité physique » vers le cluster 1 « obèses en santé ») et négatif pour d'autres. Nos analyses exploratoires ont également démontré que des changements observés dans le niveau d'activité physique, la qualité de vie associée à la santé physique ainsi que la participation sociale sont les principaux responsables de la détérioration ou l'amélioration du profil de santé des hommes obèses et âgés. En parallèle, le changement du profil de santé chez les femmes obèses et âgées était plus associé à des variations dans plusieurs composantes de la santé générale telles que la capacité physique, le niveau d'activité physique, la qualité de vie associée à la santé physique et mentale, le niveau de dépression et l'autonomie fonctionnelle. Ces résultats sont d'un grand intérêt. Premièrement, ils fournissent des informations pertinentes sur des facteurs modifiables qui pourraient être considérés dans l'élaboration des programmes d'intervention visant la prévention de la détérioration du profil de santé ou l'amélioration de ce dernier à moyen et à

long terme. Deuxièmement, ils démontrent que les programmes d'intervention visant l'amélioration ou la prévention de la détérioration de la santé chez les femmes obèses et âgées devraient utiliser une approche multidisciplinaire plus globale comparativement aux hommes. Troisièmement, si nous faisons le lien avec nos résultats de la première étude, nous pouvant spéculer que d'autres facteurs auraient pu être impliqués dans le changement du statut du syndrome métabolique après l'intervention. En fait, dans nos interprétations des résultats dans la première étude, nous avons essayé d'expliquer le changement de statut du syndrome métabolique par les changements dans la composition corporelle et la dépense énergétique induits par la restriction calorique. Toutefois, les résultats de l'étude 2 démontrent que des changements dans d'autres facteurs tels que les facteurs socio-psycho-cognitifs pourraient être impliqués dans le changement de profils de santé des hommes et des femmes obèses et âgés. Ainsi, dans un contexte d'intervention de perte de poids visant l'amélioration de la santé cardiométabolique, ces facteurs devraient être surveillés pour prévenir les changements délétères ou ciblés pour améliorer la santé des individus obèses avec complication cardiométabolique.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude 2 ont démontré que l'utilisation d'une approche multi-informationnelle à l'aide d'une méthode d'analyses statistiques adéquate pourrait aider à mieux caractériser les profils d'obèses sans ou avec complications cardiométaboliques. Cette stratégie pourrait être un moyen intéressant pour réduire l'hétérogénéité au sein des sous-groupes d'obèses et par conséquent, elle pourrait homogénéiser les réponses individuelles suite à des programmes d'intervention. Ainsi, la méthodologie utilisée dans l'étude 2 pour résoudre le problème observé dans l'étude 1 (hétérogénéité et variation des réponses interindividuelles) a des avantages dont l'identification objective des sous-groupes homogènes d'individus obèses qui ont les mêmes caractéristiques et les mêmes besoins. Cependant, cette étude qui avait un fort caractère descriptif manque de fondements statistiques. En fait, l'approche statistique utilisée dans la deuxième étude ne génère pas des seuils de signification qui permettrait d'évaluer la signification statistique et l'exactitude de

nos résultats. De plus, les résultats de cette étude ne permettent pas de quantifier l'association entre les facteurs impliqués dans l'identification des sous-groupes et le risque de développer l'obésité et ses complications cardiométaboliques. Bien que ceci ne soit pas l'objectif de l'étude 2, toutefois, nous pensons que l'approche statistique utilisée dans cette étude devrait être combinée à une autre approche qui permettrait d'évaluer la signification statistique de nos résultats.

Ainsi, pour répondre à ces limites, nous avons proposé une troisième étude de nature épidémiologique, mais cette fois-ci de type étiologique qui utilise également une approche multi-informationnelle dont l'objectif principal restait le même, soit réduire l'hétérogénéité pour limiter par la suite les variations dans les réponses individuelles suite aux programmes d'intervention. Contrairement à la deuxième étude où nous avons utilisé l'approche multi-informationnelle pour mieux caractériser le profil d'individu obèse, dans cette étude l'approche multi-informationnelle a été utilisée dans le but de différencier et d'identifier objectivement les facteurs de risques spécifiques associés aux profils des individus obèses ayant une complication cardiométabolique. Nous pensons que l'identification objective des facteurs de risque spécifiques associés à une condition délétère permettrait de mettre en place des stratégies d'intervention personnalisées qui répondront aux besoins des individus. Ceci pourrait aider à minimiser encore plus les variations dans les réponses individuelles et à éviter les réponses négatives inattendues telles qu'observées dans la première et la seconde étude.

Pour réaliser cette étude, nous avons ciblé une population de personnes âgées en surplus de poids et obèses qui avaient une complication métabolique, soit le pré-diabète. Le pré-diabète est une complication très hétérogène sous-jacente au syndrome métabolique (Mayans, 2015). Des études scientifiques ont démontré que la pathophysiologie du pré-diabète diffère d'un individu à un autre selon le site de la résistance à l'insuline ainsi que la dérégulation dans la sécrétion d'insuline (Abdul-Ghani, Sabbah, et al., 2006; Abdul-Ghani, Tripathy, et al., 2006). Ainsi, sur la base de ces résultats, nous avons premièrement identifié trois sous-



groupes d'individus obèses et pré-diabétiques, soit ceux qui avaient une altération de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose et ceux qui combinaient les deux conditions. Nous pensons que cette étape est primordiale dans la démarche qui vise à réduire l'hétérogénéité au sein de la population obèse qui a une complication métabolique, telle que le pré-diabète. Par la suite, nous avons utilisé des techniques de prédiction paramétriques pour identifier des facteurs de risques modifiables qui sont associés à chacune des trois conditions, soit l'altération de la glycémie à jeun, l'intolérance au glucose et les deux combinées chez des personnes obèses et âgées. Notre hypothèse était que les caractéristiques et les facteurs de risque associés à l'altération de la glycémie à jeun seraient différents de ceux associés à l'intolérance au glucose et que la combinaison des deux conditions serait associée à un profil plus détérioré et un plus grand nombre de facteurs de risque. Nos résultats ont révélé que l'altération de la glycémie à jeun était associée à des facteurs de risque modifiables communs, mais aussi différents de ceux de l'intolérance au glucose. En effet, nous avons pu démontrer que l'altération de la glycémie à jeun était associée à des altérations des variables du profil lipidique et de la composition corporelle, alors que l'intolérance au glucose était associée à des altérations du profil lipidique et inflammatoire. Nos résultats ont également démontré que la combinaison des deux conditions était associée à un plus grand nombre de facteurs de risque, lesquels étaient en lien avec la composition corporelle, la santé cardiométabolique et la nutrition. En nous basant sur nos résultats, nous pouvons ainsi conclure que notre hypothèse de départ a été confirmée. Bien que la nature transversale de la présente étude ne permette pas d'établir des relations de cause à effet entre les facteurs de risques identifiés et le développement d'une altération de la glycémie à jeun ou d'une intolérance au glucose, la littérature scientifique nous amène à spéculer sur les liens pathophysiologies qui pourraient expliquer ces relations.

D'un point de vue clinique, la présente étude a proposé des facteurs de risque modifiables et spécifiques associés à l'altération de la glycémie à jeun et à l'intolérance au glucose chez les personnes obèses et âgées. Ces facteurs de risque devraient être considérés et ciblés par les

programmes d'intervention. Par exemple, dans la première étude, les femmes ménopausées et obèses avec syndrome métabolique, lesquelles ont un risque accru d'avoir un pré-diabète (Mayans, 2015) pourraient bénéficier d'une stratégie d'intervention plus personnalisée qui viserait l'amélioration de ces facteurs de risque. Bien que l'identification des interventions adéquates pour améliorer ces facteurs de risque est au-delà de la portée de la présente thèse, nous pouvons avancer qu'avoir une idée sur la nature des facteurs de risque qui pourraient contribuer à la détérioration de l'homéostasie du glucose permettrait sans aucun doute de mettre en place des stratégies d'intervention plus précises.

Dans l'ensemble, la présente étude a démontré encore une fois que l'hétérogénéité est très présente au sein de la population obèse avec complications cardiométaboliques et qu'elle touche même les facteurs de risque impliqués dans la détérioration du profil de santé. Cette étude a pu également mettre en évidence la valeur ajoutée de l'utilisation d'une approche multi-informationnelle et une méthode d'analyse statistique paramétrique pour mieux cerner cette hétérogénéité. Finalement, la méthodologie appliquée dans cette étude pourrait être appliquée seule ou en combinaison avec celle présentée dans la deuxième étude pour répondre aux questions soulevées par les résultats de la première étude, soit comment peut-on prendre en considération l'hétérogénéité au sein de la population obèse pour limiter les variations dans les réponses individuelles suite aux programmes d'interventions.

### **3.2. Limites et forces des études**

La présente thèse a certaines limites qui méritent d'être discutées. Dans la première étude, notre échantillon n'était constitué qu'avec des femmes ménopausées et obèses. Ainsi, nous ne pouvons pas généraliser nos conclusions et avancer que la perte de poids induite par la restriction calorique pourrait avoir des effets délétères sur le profil cardiométabolique des hommes obèses ou des femmes plus jeunes. Une autre limite de cette étude est le manque de suivi après l'intervention. En fait, dans notre étude nous avons évalué l'effet aigu de la perte de poids induite par la restriction calorique sur les variables d'intérêt. Il aurait été intéressant

d'évaluer également l'effet chronique. Ceci aurait permis de savoir si les réponses négatives des individus qui ont développé le syndrome métabolique suite à l'intervention ne sont pas qu'une simple fluctuation de leurs valeurs métaboliques au moment de la mesure. L'absence d'un groupe témoin peut aussi être considérée comme une limite de la présente étude. En fait, si on avait un groupe témoin qui ne suivait pas le programme de perte de poids, on aurait pu comparer les réponses après 6 mois pour mieux distinguer les effets du temps de ceux de la perte de poids induite par la restriction calorique sur la santé cardiométaboliques des femmes ménopausées et obèses. Malgré ces limites, la présente étude présente aussi des forces : 1) l'utilisation des meilleures techniques pour mesurer la composition corporelle (DXA), la distribution de la masse grasse (Tomodensitométrie) et la captation du glucose (Clamp euglycémique-hyperinsulinique), lesquelles permettent d'avoir des mesures précises et 2) l'utilisation d'une période de stabilisation du poids d'un mois avant et après l'intervention afin de minimiser les impacts de la fluctuation du poids corporel sur les variables d'intérêt.

Pour la deuxième étude, les principales limites sont : 1) l'utilisation de l'IMC pour identifier les individus obèses, car il aurait été intéressant d'utiliser une mesure plus précise telle que le pourcentage de masse grasse mesurée par DXA; 2) la faible taille de l'échantillon (relative à la réalisation de ces analyses statistiques) qui a limité notre capacité à effectuer une validation croisée pour répliquer nos résultats et la possibilité d'avoir d'autres sous-groupes d'obèses qui auraient pu émerger; 3) l'utilisation de l'analyse de classification automatisée pour étudier les trajectoires des individus alors qu'il aurait été plus adéquat d'utiliser une analyse de classes latentes pour répondre à cet objectif; 4) l'absence d'analyses de sensibilité afin de tester l'impact des données extrêmes, manquantes ainsi que l'utilisation des données continues sur les résultats de notre étude.

Cette étude a toutefois beaucoup plus de forces. L'utilisation d'une méthodologie multi-informationnelle et une approche statistique adéquate pour investiguer objectivement

l'hétérogénéité au sein de la population obèse est une des principales forces de cette étude. Le caractère clinique et pratique est également une force de cette étude. Elle propose un premier pas vers l'identification des sous-groupes d'obèses homogènes qui pourraient être considérés pour mettre en place des stratégies d'intervention personnalisées. Finalement, l'utilisation des variables simples à mesurer et peu dispendieuses est un grand avantage de cette étude. Ceci permettra la généralisation de l'utilisation de ces sous-groupes pour classer les individus obèses.

En ce qui concerne la troisième étude, la principale limite est sa nature transversale. Dans cette étude, nous avons identifié des facteurs de risque associés aux altérations du métabolisme du glucose. Toutefois nous ne pouvons établir de relations de cause-à-effet. Nous ne pouvons ainsi avancer que les changements dans ces facteurs vont réduire ou augmenter le risque de développer le pré-diabète.

Cette étude a des forces qui dépassent largement ces limites. Premièrement, nous avons utilisé une grande cohorte représentative de la population américaine. Ceci permettrait la généralisation des résultats. Deuxièmement, nous avons inclus dans nos analyses plusieurs facteurs de risque provenant de différents domaines qui pourraient être directement ou indirectement associés aux altérations du métabolisme du glucose. Ceci nous a permis d'étudier leurs effets indépendants.

### **3.3. Aspects novateurs et retombées de la thèse**

Une des forces de la présente thèse est d'avoir porté une attention particulière sur l'étude objective de l'hétérogénéité au sein de la population obèse avec ou sans complications cardiométaboliques alors que l'hétérogénéité est mal ou très peu considérée et même ignorée dans la majorité des études antérieures. Une autre force de la présente thèse est d'avoir proposé différentes méthodologies et techniques d'analyse statistique qui pourraient être utiles pour réduire l'hétérogénéité observée au sein de la population obèse. À notre connaissance, la présente thèse est la première à mettre l'accent sur l'utilisation d'une

approche multi-informationnelle dans un contexte de réduction de l'hétérogénéité entre les individus obèses pour limiter les variations dans les réponses suite aux programmes d'intervention. Bien que l'efficacité des stratégies proposées dans ce travail pour limiter les variations des réponses individuelles suite aux programmes d'intervention n'était pas testée, nous pensons que cette thèse a fourni des pistes intéressantes qui mériteraient d'être investiguées par des études futures.

### **3.4. Perspectives d'avenir**

Bien que les études que nous avons proposées dans cette thèse soient de fort caractère méthodologique qui démontre l'importance de prendre en considération l'hétérogénéité afin de réduire son impact sur la variation des réponses suite à des interventions, elles laissent la porte ouverte à plusieurs projets futurs d'ordres clinique et pratique. Par exemple :

Dans la première étude, le syndrome métabolique était utilisé comme une variable dichotomique, soit sans ou avec le syndrome métabolique. Ceci pourrait causer une grande perte d'information concernant la sévérité du syndrome métabolique. Ainsi, en premier lieu, nous proposons d'utiliser une analyse en composante principale avec les cinq critères du syndrome métabolique pour avoir une mesure continue du syndrome métabolique et par la suite, nous pouvons évaluer l'effet de la perte de poids induite par la restriction calorique sur la sévérité du syndrome métabolique. Des études scientifiques ont démontré que l'utilisation du syndrome métabolique en tant que mesure continue prédit mieux le risque de développer le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires qu'une mesure dichotomique (Dusseault-Belanger, Cohen, Hivert, Courteau, & Vanasse, 2013; Shen et al., 2003).

Les résultats de la deuxième étude laissent la porte ouverte à plusieurs études futures. Premièrement, nos analyses ont été effectuées chez des personnes âgées relativement en bonne santé. Ainsi, il serait intéressant de refaire les analyses chez une population ayant de plus grands problèmes de santé. Ceci permettrait de savoir si ce sont les mêmes sous-groupes

d'obèses identifiés dans cette étude qui émergeront. Deuxièmement, il serait intéressant de refaire les analyses chez les plus jeunes. Ceci permettrait de savoir si les jeunes obèses ont des caractéristiques et des besoins différents des personnes âgées. Troisièmement, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation des sous-groupes d'obèses identifiés prédise mieux le risque de comorbidité et de mortalité, comparativement à l'utilisation seule de l'IMC ou de la masse grasse. Des études futures sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Quatrièmement, il serait intéressant de mettre en place une étude d'intervention utilisant une stratégie qui répond aux besoins spécifiques de chaque sous-groupe et d'évaluer les réponses interindividuelles suite à cette intervention. Finalement, des études visant les facteurs impliqués dans le changement du profil de santé des individus sont nécessaires pour évaluer leurs impacts sur l'amélioration de la santé générale à moyen et à long terme.

Finalement, dans la troisième étude nous avons distingué des facteurs de risques associés au pré-diabète. Plus particulièrement des facteurs de risque spécifiques à l'altération de la glycémie à jeun et l'intolérance au glucose. Ces facteurs de risque pourraient être d'une grande utilité clinique. En effet, des études futures pourraient utiliser ces facteurs de risque pour proposer des seuils cliniques afin d'identifier les individus ayant un risque élevé de développer un pré-diabète. Ces seuils pourraient également être utilisés pour améliorer le dépistage et le diagnostic des individus ayant un risque élevé de développer un pré-diabète. À ce sujet, nos analyses exploratoires ont démontré que l'utilisation de la valeur de la glycémie à jeun ainsi que celle de l'hémoglobine glycolysée (HbA1c) en combinaison avec les facteurs de risque identifiés dans la présente étude augmente la probabilité qu'un individu ait ou pas un risque d'avoir une altération de la glycémie à jeun et/ou une intolérance au glucose, comparativement à l'utilisation seulement des valeurs de la glycémie à jeun et d'HbA1c.

Dans l'ensemble, la suite logique de la présente thèse serait d'effectuer une étude où nous allons combiner l'approche utilisée dans la deuxième étude, soit la classification automatisée

pour définir des sous-groupes d'individus obèses homogènes et l'approche appliquée dans la troisième étude, soit la régression logistique pour identifier les facteurs de risques spécifiques associés à l'état de santé de ces sous-groupes. Ceci permettrait d'identifier à la fois des sous-groupes d'individus obèses très homogènes qui partageraient des caractéristiques et des besoins similaires, mais aussi des facteurs de risque spécifiques sur lesquels on pourrait intervenir pour améliorer l'état de santé des individus obèses. Finalement, la mise en place d'une application web qui serait utilisée par les cliniciens et les professionnels de santé pour classifier les individus obèses selon leurs caractéristiques pourrait être un outil intéressant en appui à la mise en place de stratégies d'intervention personnalisées prenant en considération les facteurs de risque associés à l'état de santé de l'individu et répondant à ces besoins spécifiques.

### **Conclusion générale**

L'obésité est une condition multifactorielle, complexe et très hétérogène. Plusieurs stratégies d'intervention ont été proposées pour prendre en charge l'obésité. Toutefois, les résultats des études qui ont évalué les effets de ces interventions de perte de poids sur la santé cardiométabolique ont démontré des réponses très variables suite à une même intervention. Ces variations dans les réponses semblent être expliquées en partie par l'hétérogénéité au sein de la population étudiée. Les différences dans les caractéristiques et les besoins des individus font en sorte que ces derniers ne répondent pas tous de la même façon à une même intervention.

Nos résultats ont démontré que, quel que soit le phénotype d'obésité (avec ou sans syndrome métabolique), les femmes ménopausées et obèses ont répondu de façon similaire à l'intervention. Toutefois, sur le plan individuel, nos résultats ont démontré une grande variabilité dans les réponses métaboliques suite à la perte de poids induite par la restriction calorique. Ces résultats démontrent premièrement que la moyenne n'est pas toujours

représentative des réponses individuelles suite à des programmes d'intervention. Deuxièmement, ils démontrent que l'identification des individus obèses en se basant seulement sur l'IMC et leurs caractéristiques métaboliques ne soit pas suffisante pour former un groupe homogène qui aurait des réponses similaires suite à un programme d'intervention. En parallèle, ces résultats démontrent qu'une hétérogénéité au sein de ce groupe d'individus obèses demeure existante et que nous devrions la prendre en considération pour limiter ces variations dans les réponses individuelles. Pour répondre à ce besoin, nous avons proposé deux méthodes d'analyses statistiques différentes utilisant une approche multi-informationnelle centrée sur l'individu. Nos résultats démontrent que l'utilisation d'une analyse de classification automatisée ainsi qu'une analyse de régression logistique pourrait aider à mieux caractériser les profils d'individus obèses et à identifier les facteurs de risque spécifiques impliqués dans la détérioration de leur état de santé. Ceci permettrait de prendre en considération l'hétérogénéité au sein de la population obèse et âgée et mettre en place des stratégies d'intervention personnalisées qui répondent aux besoins spécifiques de ces individus. Ceci pourrait être un moyen pour limiter les variations dans les réponses individuelles suite aux programmes d'interventions. Finalement, compte tenu l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les personnes âgées et ses conséquences délétères sur la santé générale, le besoin d'intervenir de façon efficace pour améliorer la santé et la qualité de vie de ces individus est de plus en plus criant. Ainsi, cette thèse est un premier pas vers la personnalisation des programmes d'intervention qui permettrait de mieux prendre en charge l'état de santé des personnes âgées et obèses.



## BIBLIOGRAPHIE

- Abdul-Ghani, M. A., Sabbah, M., Kher, J., Minuchin, O., Vardi, P., & Raz, I. (2006). Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT. *Diabetes Metab Res Rev*, 22(2), 126-130. doi:10.1002/dmrr.595
- Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D., & DeFronzo, R. A. (2006). Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29(5), 1130-1139. doi:10.2337/diacare.2951130
- Abdul-Ghani, Muhammad A., & DeFronzo, Ralph A. (2009). Pathophysiology of prediabetes. *Current diabetes reports*, 9(3), 193-199.
- Abdulnour, J., Doucet, E., Brochu, M., Lavoie, J. M., Strychar, I., Rabasa-Lhoret, R., & Prud'homme, D. (2012). The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause*, 19(7), 760-767.
- Abete, I., Astrup, A., Martinez, J. A., Thorsdottir, I., & Zulet, M. A. (2010). Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr Rev*, 68(4), 214-231. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00280.x
- Abete, I., Parra, D., & Martinez, J. A. (2008). Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clin Nutr*, 27(4), 545-551. doi:10.1016/j.clnu.2008.01.005
- Abete, I., Parra, M. D., Zulet, M. A., & Martinez, J. A. (2006). Different dietary strategies for weight loss in obesity: role of energy and macronutrient content. *Nutr Res Rev*, 19(1), 5-17. doi:10.1079/nrr2006112
- Abildgaard, J., Pedersen, A. T., Green, C. J., Harder-Lauridsen, N. M., Solomon, T. P., Thomsen, C., Lindegaard, B. (2013). Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 304(11), 2.
- ADA. (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1, S5-20.
- Adeli, K., Taghibiglou, C., Van Iderstine, S. C., & Lewis, G. F. (2001). Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med*, 11(5), 170-176.
- Aguilar, M., Bhuket, T., Torres, S., Liu, B., & Wong, R. J. (2015). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*, 313(19), 1973-1974. doi:10.1001/jama.2015.4260
- Aguilar-Salinas, C. A., Garcia, E. G., Robles, L., Riano, D., Ruiz-Gomez, D. G., Garcia-Ulloa, A. C., Gomez-Perez, F. J. (2008). High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10), 4075-4079. doi:10.1210/jc.2007-2724
- Ahmed, F., Waslien, C., Al-Sumaie, M. A., Prakash, P., & Allafi, A. (2013). Trends and risk factors of hyperglycemia and diabetes among Kuwaiti adults: National Nutrition Surveillance Data from 2002 to 2009. *BMC Public Health*, 13, 103. doi:10.1186/1471-2458-13-103

- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. doi:10.1161/circulationaha.109.192644
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23(5), 469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15(7), 539-553. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s
- Alberti, KGMM, Eckel, Robert H, Grundy, Scott M, Zimmet, Paul Z, Cleeman, James I, Donato, Karen A, Smith, Sidney C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- Alexopoulou, O., Bex, M., Kamenicky, P., Mvoula, A. B., Chanson, P., & Maiter, D. (2014). Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*, 17(1), 81-89. doi:10.1007/s11102-013-0471-7
- Andres, R. (1980). Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*, 4(4), 381-386.
- Andreyeva, T., Middleton, A. E., Long, M. W., Luedicke, J., & Schwartz, M. B. (2011). Food retailer practices, attitudes and beliefs about the supply of healthy foods. *Public Health Nutr*, 14(6), 1024-1031. doi:10.1017/s1368980011000061
- Anis, A. H., Zhang, W., Bansback, N., Guh, D. P., Amarsi, Z., & Birmingham, C. L. (2010). Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obes Rev*, 11(1), 31-40. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00579.x
- Appel, S. J., Jones, E. D., & Kennedy-Malone, L. (2004). Central obesity and the metabolic syndrome: implications for primary care providers. *J Am Acad Nurse Pract*, 16(8), 335-342.
- Ardern, C. I., Janssen, I., Ross, R., & Katzmarzyk, P. T. (2004). Development of health-related waist circumference thresholds within BMI categories. *Obes Res*, 12(7), 1094-1103. doi:10.1038/oby.2004.137
- Argiles, J. M., Campos, N., Lopez-Pedrosa, J. M., Rueda, R., & Rodriguez-Manas, L. (2016). Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*, 17(9), 789-796. doi:10.1016/j.jamda.2016.04.019
- Arguin, H., Dionne, I. J., Senechal, M., Bouchard, D. R., Carpentier, A. C., Ardilouze, J. L., Brochu, M. (2012). Short- and long-term effects of continuous versus intermittent restrictive diet approaches on body composition and the metabolic profile in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*, 19(8), 870-876. doi:10.1097/gme.0b013e318250a287
- Arnlov, J., Ingelsson, E., Sundstrom, J., & Lind, L. (2010). Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*, 121(2), 230-236.

- Aronoff, S. B., K; Shreiner, B; Want, L. (2004). Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. doi:10.2337/diaspect.17.3.183
- Asadollahi, K., Delpisheh, A., Asadollahi, P., & Abangah, G. (2015). Hyperglycaemia and its related risk factors in Ilam province, west of Iran- a population-based study. *J Diabetes Metab Disord*, 14, 81. doi:10.1186/s40200-015-0203-9
- Astrup, A., Ryan, L., Grunwald, G. K., Storgaard, M., Saris, W., Melanson, E., & Hill, J. O. (2000). The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1, S25-32.
- Asztalos, B., Lefevre, M., Wong, L., Foster, T. A., Tulley, R., Windhauser, M., Roheim, P. S. (2000). Differential response to low-fat diet between low and normal HDL-cholesterol subjects. *J Lipid Res*, 41(3), 321-328.
- Atkinson, R. L., Dhurandhar, N. V., Allison, D. B., Bowen, R. L., Israel, B. A., Albu, J. B., & Augustus, A. S. (2005). Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)*, 29(3), 281-286. doi:10.1038/sj.ijo.0802830
- Atlantis, E., Martin, S. A., Haren, M. T., Taylor, A. W., & Wittert, G. A. (2009). Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism*, 58(7), 1013-1022. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.027
- Aubertin-Leheudre, M., Audet, M., Goulet, E. D., & Dionne, I. J. (2005). HRT provides no additional beneficial effect on sarcopenia in physically active postmenopausal women: a cross-sectional, observational study. *Maturitas*, 51(2), 140-145.
- Aubertin-Leheudre, M., Lord, C., Goulet, E. D., Khalil, A., & Dionne, I. J. (2006). Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*, 14(12), 2277-2283. doi:10.1038/oby.2006.267
- Auer, R. N. (2004). Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis*, 19(3-4), 169-175.
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
- Baillie-Hamilton, P. F. (2002). Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med*, 8(2), 185-192. doi:10.1089/107555302317371479
- Balijepalli, C., Druyts, E., Siliman, G., Joffres, M., Thorlund, K., & Mills, E. J. (2017). Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin Epidemiol*, 9, 291-296. doi:10.2147/clep.s129268
- Balk, E. M., Earley, A., Raman, G., Avendano, E. A., Pittas, A. G., & Remington, P. L. (2015). Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 163(6), 437-451. doi:10.7326/m15-0452
- Ball, K., Mishra, G., & Crawford, D. (2002). Which aspects of socioeconomic status are related to obesity among men and women? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(4), 559-565.
- Barsalani, R., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2013). Is there a skeletal muscle mass threshold associated with the deterioration of insulin sensitivity in sedentary lean to obese postmenopausal women? *Diabetes Res Clin Pract*, 102(2), 123-128. doi:10.1016/j.diabres.2013.09.008

- Barsalani, R., Riesco, E., Perreault, K., Imbeault, P., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2015). Variation in C-reactive protein following weight loss in obese insulin resistant postmenopausal women: is there an independent contribution of lean body mass? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 123(3), 198-203. doi:10.1055/s-0034-1398551
- Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*, 95(8), 764-772. doi:10.1161/01.res.0000146094.59640.13
- Basu, R., Breda, E., Oberg, A. L., Powell, C. C., Dalla Man, C., Basu, A., Rizza, R. A. (2003). Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*, 52(7), 1738-1748.
- Batsis, J. A., Zbehlik, A. J., Pidgeon, D., & Bartels, S. J. (2015). Dynapenic obesity and the effect on long-term physical function and quality of life: data from the osteoarthritis initiative. *BMC Geriatr*, 15(118), 015-0118.
- Baumgartner, R. N., Wayne, S. J., Waters, D. L., Janssen, I., Gallagher, D., & Morley, J. E. (2004). Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*, 12(12), 1995-2004. doi:10.1038/oby.2004.250
- Bedogni, G., Pietrobelli, A., Heymsfield, S. B., Borghi, A., Manzieri, A. M., Morini, P., Salvoli, G. (2001). Is body mass index a measure of adiposity in elderly women? *Obes Res*, 9(1), 17-20. doi:10.1038/oby.2001.3
- Beevers, G., Lip, G. Y., & O'Brien, E. (2001). ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *Bmj*, 322(7293), 1043-1047.
- Bell, J. A., Hamer, M., Batty, G. D., Singh-Manoux, A., Sabia, S., & Kivimaki, M. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults: 20-Year Follow-Up.
- Bell, J. A., Hamer, M., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., & Kivimaki, M. *The natural course of healthy obesity over 20 years*: J Am Coll Cardiol. 2015 Jan 6;65(1):101-102. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.077.
- Bermudez, V., Salazar, J., Rojas, J., Calvo, M., Rojas, M., Chavez-Castillo, M., Cabrera, M. (2016). Diabetes and Impaired Fasting Glucose Prediction Using Anthropometric Indices in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *J Community Health*, 41(6), 1223-1233. doi:10.1007/s10900-016-0209-3
- Beynen, A. C., Katan, M. B., & Van Zutphen, L. F. (1987). Hypo- and hyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Adv Lipid Res*, 22, 115-171.
- Bjorntorp, P. (1971). Sjostrom L,+SJOSTROM L: Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. *Metabolism*, 20(7), 703-713.
- Black, H. R. (2003). The burden of cardiovascular disease: following the link from hypertension to myocardial infarction and heart failure. *Am J Hypertens*, 16(9 Pt 2), 4s-6s.
- Blackburn, G. (1995). Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res*, 3 Suppl 2, 211s-216s.
- Blair, S. N., & Brodney, S. (1999). Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl), S646-662.

- Blew, R. M., Sardinha, L. B., Milliken, L. A., Teixeira, P. J., Going, S. B., Ferreira, D. L., Lohman, T. G. (2002). Assessing the validity of body mass index standards in early postmenopausal women. *Obes Res*, 10(8), 799-808. doi:10.1038/oby.2002.108
- Bluher, M. (2010). The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*, 21(1), 38-43. doi:10.1097/MOL.0b013e3283346ccc
- Blundell, J. E., & Cooling, J. (2000). Routes to obesity: phenotypes, food choices and activity. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1, S33-38.
- Blundell, J. E., Stubbs, R. J., Golding, C., Croden, F., Alam, R., Whybrow, S., Lawton, C. L. (2005). Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high-fat diet. *Physiol Behav*, 86(5), 614-622. doi:10.1016/j.physbeh.2005.08.052
- Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Meigs, J. B., Muggeo, M. (2007). Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care*, 30(2), 318-324. doi:10.2337/dc06-0919
- Bosy-Westphal, A., Booke, C. A., Blocker, T., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Muller, M. J. (2010). Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. *J Nutr*, 140(5), 954-961. doi:10.3945/jn.109.118737
- Bouchard, C. (2008). Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity (Silver Spring)*, 16 Suppl 3, S5-s10. doi:10.1038/oby.2008.528
- Bouchard, C., Tremblay, A., Despres, J. P., Nadeau, A., Lupien, P. J., Theriault, G., Fournier, G. (1990). The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*, 322(21), 1477-1482. doi:10.1056/nejm199005243222101
- Bouchard, D. R., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2009). Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal Study. *Obesity*, 17(11), 2082-2088.
- Bouchard, D. R., & Janssen, I. (2010). Dynapenic-obesity and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65(1), 71-77.
- Bouchard, D. R., Langlois, M. F., Brochu, M., Dionne, I. J., & Baillargeon, J. P. (2011). Metabolically healthy obese women and functional capacity. *Metab Syndr Relat Disord*, 9(3), 225-229.
- Bray, G. A. (2004). Don't throw the baby out with the bath water. *Am J Clin Nutr*, 79(3), 347-349.
- Bray, G. A., & Popkin, B. M. (1998). Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr*, 68(6), 1157-1173.
- Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., O'Cathain, A., Thomas, K. J., Usherwood, T., & Westlake, L. (1992). Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*, 305(6846), 160-164.
- Brewer, H. B., Jr. (2004). High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(3), 387-391. doi:10.1161/01.ATV.0000121505.88326.d2
- Brissova, M., Fowler, M. J., Nicholson, W. E., Chu, A., Hirshberg, B., Harlan, D. M., & Powers, A. C. (2005). Assessment of human pancreatic islet architecture and

- composition by laser scanning confocal microscopy. *J Histochem Cytochem*, 53(9), 1087-1097. doi:10.1369/jhc.5C6684.2005
- Brochu, M., Malita, M. F., Messier, V., Doucet, E., Strychar, I., Lavoie, J. M., Rabasa-Lhoret, R. (2009). Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(9), 3226-3233. doi:10.1210/jc.2008-2706
- Brochu, M., Mathieu, M. E., Karelis, A. D., Doucet, E., Lavoie, M. E., Garrel, D., & Rabasa-Lhoret, R. (2008a). Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity*, 16(5), 1085-1093.
- Brochu, M., Mathieu, M. E., Karelis, A. D., Doucet, E., Lavoie, M. E., Garrel, D., & Rabasa-Lhoret, R. (2008b). Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring)*, 16(5), 1085-1093. doi:10.1038/oby.2008.23
- Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, I. J., Sites, C. K., Eltabbakh, G. H., Sims, E. A., & Poehlman, E. T. (2001). What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3), 1020-1025.
- Brochu, M., Tchernof, A., Turner, A. N., Ades, P. A., & Poehlman, E. T. (2003). Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? *Metabolism*, 52(5), 599-604. doi:10.1053/meta.2003.50095
- Brown, P. J. (1991). Culture and the evolution of obesity. *Hum Nat*, 2(1), 31-57. doi:10.1007/bf02692180
- Brownson, R. C., Boehmer, T. K., & Luke, D. A. (2005). Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health*, 26, 421-443. doi:10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144437
- Brunzell, J. D., Davidson, M., Furberg, C. D., Goldberg, R. B., Howard, B. V., Stein, J. H., & Witztum, J. L. (2008). Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*, 31(4), 811-822. doi:10.2337/dc08-9018
- Burton, R. F. (2007). Why is the body mass index calculated as mass/height<sup>2</sup>, not as mass/height<sup>3</sup>? *Ann Hum Biol*, 34(6), 656-663. doi:10.1080/03014460701732962
- Butler, L., & Santoro, N. (2011). The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*, 76(7), 627-635.
- Calori, G., Lattuada, G., Piemonti, L., Garancini, M. P., Ragogna, F., Villa, M., Perseghin, G. (2011). Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*, 34(1), 210-215. doi:10.2337/dc10-0665
- Canada, Statistic. (2006). Canada National Statistical Agency. "Participation and Activity Limitation Survey: Employment. Retrieved from <http://www.statcan.ca/Daily/English/080724/d080724a.htm>.
- Canada., S. (2003). *Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults*. Retrieved from [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/cg\\_quick\\_ref-ldc\\_rapide\\_ref-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/cg_quick_ref-ldc_rapide_ref-eng.pdf).

- Canada, S. (2017). *Quel est l'état de santé des Canadiens?* Retrieved from <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/quel-est-l-etat-sante-des-canadiens.html>.
- Canfi, A., Gepner, Y., Schwarzfuchs, D., Golan, R., Shahar, D. R., Fraser, D., Shai, I. (2011). Effect of changes in the intake of weight of specific food groups on successful body weight loss during a multi-dietary strategy intervention trial. *J Am Coll Nutr*, 30(6), 491-501.
- Caprio, S., Daniels, S. R., Drewnowski, A., Kaufman, F. R., Palinkas, L. A., Rosenbloom, A. L., & Schwimmer, J. B. (2008). Influence of race, ethnicity, and culture on childhood obesity: implications for prevention and treatment: a consensus statement of Shaping America's Health and the Obesity Society. *Diabetes Care*, 31(11), 2211-2221.
- Caputo, J., & Simon, R. W. (2013). Physical limitation and emotional well-being: gender and marital status variations. *J Health Soc Behav*, 54(2), 241-257.
- Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6), 2404-2411. doi:10.1210/jc.2003-030242
- Carroll, S., & Dudfield, M. (2004). What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med*, 34(6), 371-418.
- Case, C. C., Jones, P. H., Nelson, K., O'Brian Smith, E., & Ballantyne, C. M. (2002). Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*, 4(6), 407-414.
- Castaneda, C., & Janssen, I. (2005). Ethnic comparisons of sarcopenia and obesity in diabetes. *Ethn Dis*, 15(4), 664-670.
- Castillo, E. M., Goodman-Gruen, D., Kritz-Silverstein, D., Morton, D. J., Wingard, D. L., & Barrett-Connor, E. (2003). Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med*, 25(3), 226-231.
- CDC. (2002). *Prevalence of selected chronic conditions, expressed in percentages, as a function of age for the US population (2002-2003 dataset)*. Retrieved from [http://www.senescence.info/aging\\_definition.html](http://www.senescence.info/aging_definition.html).
- Chan, D. C., Barrett, H. P., & Watts, G. F. (2004). Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*, 4(4), 227-246.
- Chaput, J. P., Lord, C., Aubertin-Leheudre, M., Dionne, I. J., Khalil, A., & Tremblay, A. (2007). Is overweight/obesity associated with short sleep duration in older women? *Aging Clin Exp Res*, 19(4), 290-294.
- Chaput, J. P., & Tremblay, A. (2007). Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children? *Int J Pediatr Obes*, 2(3), 188-191. doi:10.1080/17477160701306144
- Chaston, T. B., & Dixon, J. B. (2008). Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, 32(4), 619-628. doi:10.1038/sj.ijo.0803761
- Chedraui, P., Escobar, G. S., Perez-Lopez, F. R., Palla, G., Montt-Guevara, M., Cecchi, E., Simoncini, T. (2014). Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas*, 77(4), 370-374.
- Cheikh Rouhou, M., Karelis, A. D., St-Pierre, D. H., & Lamontagne, L. (2016a). Adverse effects of weight loss: Are persistent organic pollutants a potential culprit? *Diabetes Metab*, 42(4), 215-223. doi:10.1016/j.diabet.2016.05.009
- Cheikh Rouhou, M., Karelis, A. D., St-Pierre, D. H., & Lamontagne, L. (2016b). Adverse effects of weight loss: Are persistent organic pollutants a potential culprit? *Diabetes Metab*. doi:10.1016/j.diabet.2016.05.009

- Cheng, S. T., Yu, E. C., Lee, S. Y., Wong, J. Y., Lau, K. H., Chan, L. K., Wong, M. W. (2010). The geriatric depression scale as a screening tool for depression and suicide ideation: a replication and extension. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18(3), 256-265.
- Chmelo, E. A., Crotts, C. I., Newman, J. C., Brinkley, T. E., Lyles, M. F., Leng, X., Nicklas, B. J. (2015). Heterogeneity of physical function responses to exercise training in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 63(3), 462-469. doi:10.1111/jgs.13322
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 30. doi:10.3389/fendo.2016.00030
- Choquette, S., Bouchard, D. R., Doyon, C. Y., Senechal, M., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2010). Relative strength as a determinant of mobility in elders 67-84 years of age. a nuage study: nutrition as a determinant of successful aging. *J Nutr Health Aging*, 14(3), 190-195.
- Chumlea, W. C., Roche, A. F., & Steinbaugh, M. L. (1985). Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*, 33(2), 116-120.
- Church, T. S., Thomas, D. M., Tudor-Locke, C., Katzmarzyk, P. T., Earnest, C. P., Rodarte, R. Q., Bouchard, C. (2011). Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*, 6(5), e19657. doi:10.1371/journal.pone.0019657
- Clark, R. M., Herron, K. L., Waters, D., & Fernandez, M. L. (2006). Hypo- and hyperresponse to egg cholesterol predicts plasma lutein and beta-carotene concentrations in men and women. *J Nutr*, 136(3), 601-607.
- Clegg, D. J., Brown, L. M., Woods, S. C., & Benoit, S. C. (2006). Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*, 55(4), 978-987.
- Clegg, D. J., Brown, L. M., Zigman, J. M., Kemp, C. J., Strader, A. D., Benoit, S. C., Geary, N. (2007). Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats. *Diabetes*, 56(4), 1051-1058.
- Clifton, P. M. (2008). Dietary treatment for obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 5(12), 672-681. doi:10.1038/ncpgasthep1283
- Comerford, K. B., Almario, R. U., Kim, K., & Karakas, S. E. (2012). Lean mass and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 61(9), 1256-1260. doi:10.1016/j.metabol.2012.02.004
- Comfort, A. (1964). Ageing: The Biology of Senescence. *Routledge & Kegan Paul, London*.
- Contardo Ayala, A. M., Nijpels, G., & Lakerveld, J. (2014). Validity of self-measured waist circumference in adults at risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *BMC Med*, 12, 170. doi:10.1186/s12916-014-0170-x
- Contois, J. H., McConnell, J. P., Sethi, A. A., Csako, G., Devaraj, S., Hoefner, D. M., & Warnick, G. R. (2009). Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*, 55(3), 407-419. doi:10.1373/clinchem.2008.118356
- Coon, P. J., Rogus, E. M., Drinkwater, D., Muller, D. C., & Goldberg, A. P. (1992). Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(4), 1125-1132. doi:10.1210/jcem.75.4.1400882
- Cornier, M. A., Melanson, E. L., Salzberg, A. K., Bechtell, J. L., & Tregellas, J. R. (2012). The effects of exercise on the neuronal response to food cues. *Physiol Behav*, 105(4), 1028-1034.



- Cowie, C. C., Rust, K. F., Byrd-Holt, D. D., Eberhardt, M. S., Flegal, K. M., Engelgau, M. M., Gregg, E. W. (2006). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 29(6), 1263-1268. doi:10.2337/dc06-0062
- Croft, J. B., Keenan, N. L., Sheridan, D. P., Wheeler, F. C., & Speers, M. A. (1995). Waist-to-hip ratio in a biracial population: measurement, implications, and cautions for using guidelines to define high risk for cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*, 95(1), 60-64. doi:10.1016/s0002-8223(95)00014-3
- Crovetti, R., Porrini, M., Santangelo, A., & Testolin, G. (1998). The influence of thermic effect of food on satiety. *Eur J Clin Nutr*, 52(7), 482-488.
- Cryer, P. E. (1992). Hypoglycemia of obscure cause. *Hosp Pract (Off Ed)*, 27(8), 119-122, 125-116, 129-132 passim.
- Cryer, P. E. (2007). Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*, 117(4), 868-870.
- Curioni, C. C., & Lourenco, P. M. (2005). Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes*, 29(10), 1168-1174.
- Cuthbertson, D. J., Bell, J. A., Ng, S. Y., Kemp, G. J., Kivimaki, M., & Hamer, M. (2016). Dynapenic obesity and the risk of incident Type 2 diabetes: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabet Med*, 33(8), 1052-1059.
- D'Adamo, E., Cali, A. M., Weiss, R., Santoro, N., Pierpont, B., Northrup, V., & Caprio, S. (2010). Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*, 33(8), 1817-1822. doi:10.2337/dc10-0284
- Dabelea, D., Knowler, W. C., & Pettitt, D. J. (2000). Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med*, 9(1), 83-88. doi:10.1002/(sici)1520-6661(200001/02)9:1<83::aid-mfm17>3.0.co;2-o
- Daousi, C., Casson, I. F., Gill, G. V., MacFarlane, I. A., Wilding, J. P., & Pinkney, J. H. (2006). Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*, 82(966), 280-284. doi:10.1136/pmj.2005.039032
- Dattilo, A. M., & Kris-Etherton, P. M. (1992). Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 56(2), 320-328.
- Davis, S. R., Bitzer, J., Giraldi, A., Palacios, S., Parke, S., Serrani, M., Nappi, R. E. (2013). Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med*, 10(12), 3069-3079.
- Davis, S. R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., Simoncini, T. (2015). Menopause. *Nat Rev Endocrinol*.
- de Groot, L. C., & van Staveren, W. A. (1995). Reduced physical activity and its association with obesity. *Nutr Rev*, 53(1), 11-13.
- Decaria, J. E., Sharp, C., & Petrella, R. J. (2012). Scoping review report: obesity in older adults. *Int J Obes*, 36(9), 1141-1150.
- Deierlein, A. L., Siega-Riz, A. M., Herring, A. H., Adair, L. S., & Daniels, J. L. (2012). Gestational weight gain and predicted changes in offspring anthropometrics between early infancy and 3 years. *Pediatr Obes*, 7(2), 134-142. doi:10.1111/j.2047-6310.2011.00025.x

- Demerath, E. W., Schubert, C. M., Maynard, L. M., Sun, S. S., Chumlea, W. C., Pickoff, A., Siervogel, R. M. (2006). Do changes in body mass index percentile reflect changes in body composition in children? Data from the Fels Longitudinal Study. *Pediatrics*, 117(3), e487-495. doi:10.1542/peds.2005-0572
- Denke, M. A., Adams-Huet, B., & Nguyen, A. T. (2000). Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: A study in families. *Jama*, 284(21), 2740-2747.
- Denke, M. A., & Grundy, S. M. (1994). Individual responses to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, 154(3), 317-325.
- Despres, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887. doi:10.1038/nature05488
- Despres, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A., & Bouchard, C. (1990). Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 10(4), 497-511.
- Despres, J. P., Moorjani, S., Tremblay, A., Ferland, M., Lupien, P. J., Nadeau, A., & Bouchard, C. (1989). Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein-lipid composition in premenopausal women. *Clin Invest Med*, 12(6), 374-380.
- Deurenberg, P., van der Kooy, K., Hulshof, T., & Evers, P. (1989). Body mass index as a measure of body fatness in the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 43(4), 231-236.
- Di Pietro, L., Dziura, J., & Blair, S. N. (2004). Estimated change in physical activity level (PAL) and prediction of 5-year weight change in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(12), 1541-1547. doi:10.1038/sj.ijo.0802821
- Diaz-Meleán, C. M., Somers, V. K., Rodriguez-Escudero, J. P., Singh, P., Sochor, O., Llano, E. M., & Lopez-Jimenez, F. (2013a). Mechanisms of adverse cardiometabolic consequences of obesity. *Curr Atheroscler Rep*, 15(11), 364. doi:10.1007/s11883-013-0364-2
- Diaz-Meleán, C. M., Somers, V. K., Rodriguez-Escudero, J. P., Singh, P., Sochor, O., Llano, E. M., & Lopez-Jimenez, F. (2013b). Mechanisms of adverse cardiometabolic consequences of obesity. *Curr Atheroscler Rep*, 15(11), 013-0364.
- Dietz, W. H., Baur, L. A., Hall, K., Puhl, R. M., Taveras, E. M., Uauy, R., & Kopelman, P. (2015). Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. *Lancet*, 385(9986), 2521-2533. doi:10.1016/s0140-6736(14)61748-7
- Diliberti, N., Bordi, P. L., Conklin, M. T., Roe, L. S., & Rolls, B. J. (2004). Increased portion size leads to increased energy intake in a restaurant meal. *Obes Res*, 12(3), 562-568. doi:10.1038/oby.2004.64
- Dirinck, E., Dirtu, A. C., Jorens, P. G., Malarvannan, G., Covaci, A., & Van Gaal, L. F. (2015a). Pivotal role for the visceral fat compartment in the release of persistent organic pollutants during weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, jc20152571. doi:10.1210/jc.2015-2571
- Dirinck, E., Dirtu, A. C., Jorens, P. G., Malarvannan, G., Covaci, A., & Van Gaal, L. F. (2015b). Pivotal Role for the Visceral Fat Compartment in the Release of Persistent Organic Pollutants During Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(12), 4463-4471. doi:10.1210/jc.2015-2571

- Doll, H. A., Petersen, S. E., & Stewart-Brown, S. L. (2000). Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. *Obes Res*, 8(2), 160-170.
- Dong, F., Howard, A. G., Herring, A. H., Thompson, A. L., Adair, L. S., Popkin, B. M., Gordon-Larsen, P. (2016). Parent-child associations for changes in diet, screen time, and physical activity across two decades in modernizing China: China Health and Nutrition Survey 1991-2009. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 13(1), 118. doi:10.1186/s12966-016-0445-z
- Donnelly, J. E., Greene, J. L., Gibson, C. A., Smith, B. K., Washburn, R. A., Sullivan, D. K., Williams, S. L. (2009). Physical Activity Across the Curriculum (PAAC): a randomized controlled trial to promote physical activity and diminish overweight and obesity in elementary school children. *Prev Med*, 49(4), 336-341. doi:10.1016/j.ypmed.2009.07.022
- Donnelly, J. E., Smith, B., Jacobsen, D. J., Kirk, E., Dubose, K., Hyder, M., Washburn, R. (2004). The role of exercise for weight loss and maintenance. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18(6), 1009-1029. doi:10.1016/j.bpg.2004.06.022
- Douchi, T., Yamamoto, S., Yoshimitsu, N., Andoh, T., Matsuo, T., & Nagata, Y. (2002). Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*, 42(4), 301-306.
- Douchi, T., Yonehara, Y., Kawamura, Y., Kuwahata, A., Kuwahata, T., & Iwamoto, I. (2007). Difference in segmental lean and fat mass components between pre- and postmenopausal women. *Menopause*, 14(5), 875-878.
- Douketis, J. D., Macie, C., Thabane, L., & Williamson, D. F. (2005). Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*, 29(10), 1153-1167. doi:10.1038/sj.ijo.0802982
- Douketis, J. D., Paradis, G., Keller, H., & Martineau, C. (2005). Canadian guidelines for body weight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *Cmaj*, 172(8), 995-998. doi:10.1503/cmaj.045170
- Dow, C. A., Thomson, C. A., Flatt, S. W., Sherwood, N. E., Pakiz, B., & Rock, C. L. (2013). Predictors of improvement in cardiometabolic risk factors with weight loss in women. *J Am Heart Assoc*, 2(6), 000152.
- Drucker, D. J. (2001). Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des*, 7(14), 1399-1412.
- Drucker, D. J. (2003). Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*, 144(12), 5145-5148. doi:10.1210/en.2003-1147
- Drucker, D. J. (2007). The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 117(1), 24-32. doi:10.1172/jci30076
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 368(9548), 1696-1705. doi:10.1016/s0140-6736(06)69705-5
- Durstine, J. L., & Thompson, P. D. (2001). Exercise in the treatment of lipid disorders. *Cardiol Clin*, 19(3), 471-488.

- Dusseault-Belanger, F., Cohen, A. A., Hivert, M. F., Courteau, J., & Vanasse, A. (2013). Validating metabolic syndrome through principal component analysis in a medically diverse, realistic cohort. *Metab Syndr Relat Disord*, 11(1), 21-28.
- Duval, K., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., Strychar, I., Brochu, M., Lavoie, J. M., & Doucet, E. (2013). Effects of the menopausal transition on energy expenditure: a MONET Group Study. *Eur J Clin Nutr*, 67(4), 407-411.
- Eagan, T. M., Aukrust, P., Ueland, T., Hardie, J. A., Johannessen, A., Mollnes, T. E., Wagner, P. D. (2010). Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur Respir J*, 36(5), 1027-1033. doi:10.1183/09031936.00194209
- Edelstein, S. L., Knowler, W. C., Bain, R. P., Andres, R., Barrett-Connor, E. L., Dowse, G. K., Hamman, R. F. (1997). Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 46(4), 701-710.
- Edholm, T., Cejvan, K., Abdel-Halim, S. M., Efendic, S., Schmidt, P. T., & Hellstrom, P. M. (2009). The incretin hormones GIP and GLP-1 in diabetic rats: effects on insulin secretion and small bowel motility. *Neurogastroenterol Motil*, 21(3), 313-321. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01229.x
- Ehrmann, D. A., Liljenquist, D. R., Kasza, K., Azziz, R., Legro, R. S., & Ghazzi, M. N. (2006). Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(1), 48-53. doi:10.1210/jc.2005-1329
- Eilat-Adar, S., Eldar, M., & Goldbourt, U. (2005). Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol*, 161(4), 352-358. doi:10.1093/aje/kwi045
- Ekelund, U., Brage, S., Besson, H., Sharp, S., & Wareham, N. J. (2008). Time spent being sedentary and weight gain in healthy adults: reverse or bidirectional causality? *Am J Clin Nutr*, 88(3), 612-617.
- El Harchaoui, K., van der Steeg, W. A., Stroes, E. S., Kuivenhoven, J. A., Otvos, J. D., Wareham, N. J., Boekholdt, S. M. (2007). Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*, 49(5), 547-553. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.043
- Ello-Martin, J. A., Ledikwe, J. H., & Rolls, B. J. (2005). The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr*, 82(1 Suppl), 236s-241s.
- Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R., Giugliano, G., Giugliano, F., Ciotola, M., Giugliano, D. (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, 106(16), 2067-2072.
- Evangelou, P., Tzotzas, T., Christou, G., Elisaf, M. S., & Kiortsis, D. N. (2010). Does the presence of metabolic syndrome influence weight loss in obese and overweight women? *Metab Syndr Relat Disord*, 8(2), 173-178. doi:10.1089/met.2009.0066
- Evans, E. M., Rowe, D. A., Racette, S. B., Ross, K. M., & McAuley, E. (2006). Is the current BMI obesity classification appropriate for black and white postmenopausal women? *Int J Obes (Lond)*, 30(5), 837-843. doi:10.1038/sj.ijo.0803208

- Ewbank, P. P., Darga, L. L., & Lucas, C. P. (1995). Physical activity as a predictor of weight maintenance in previously obese subjects. *Obes Res*, 3(3), 257-263.
- Fabbrini, E., deHaseth, D., Deivanayagam, S., Mohammed, B. S., Vitola, B. E., & Klein, S. (2009). Alterations in fatty acid kinetics in obese adolescents with increased intrahepatic triglyceride content. *Obesity (Silver Spring)*, 17(1), 25-29. doi:10.1038/oby.2008.494
- Faerch, K., Borch-Johnsen, K., Vaag, A., Jorgensen, T., & Witte, D. R. (2010). Sex differences in glucose levels: a consequence of physiology or methodological convenience? The Inter99 study. *Diabetologia*, 53(5), 858-865. doi:10.1007/s00125-010-1673-4
- Fagard, R. (1999). Exercise and hypertension. *J Hum Hypertens*, 13(6), 359-360.
- Fagard, R. H. (1999). Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl), S624-630.
- Farshidfar, F.; Shulgina, V.; Myrie, S. (2016). Nutritional supplementations and administration considerations for sarcopenia in older adults. doi:10.3233/NUA-150057
- Feinman, R. D., Pogozelski, W. K., Astrup, A., Bernstein, R. K., Fine, E. J., Westman, E. C., Worm, N. (2015). Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*, 31(1), 1-13.
- Ferland, M., Despres, J. P., Tremblay, A., Pinault, S., Nadeau, A., Moorjani, S., Bouchard, C. (1989). Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr*, 61(2), 139-148.
- Ferre, P. (2005). [Action and secretion of insulin: a dual role for potassium channels]. *Med Sci (Paris)*, 21(8-9), 694-696. doi:10.1051/medsci/2005218-9694
- Ferrucci, L., Giallauria, F., & Guralnik, J. M. (2008). Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am*, 46(4), 643-652.
- Festa, A., D'Agostino, R., Jr., Hanley, A. J., Karter, A. J., Saad, M. F., & Haffner, S. M. (2004). Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*, 53(6), 1549-1555.
- Festa, A., D'Agostino, R., Jr., Tracy, R. P., & Haffner, S. M. (2002). C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med*, 19(11), 939-943.
- Fields, D. A., Goran, M. I., & McCrory, M. A. (2002). Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*, 75(3), 453-467.
- Filippatos, T. D., Panagiotopoulou, T. V., & Elisaf, M. S. (2014). Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*, 11(3-4), 202-230. doi:10.1900/rds.2014.11.202
- Fineman, M. S., Koda, J. E., Shen, L. Z., Strobel, S. A., Maggs, D. G., Weyer, C., & Kolterman, O. G. (2002). The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism*, 51(5), 636-641.
- Fisher, J. O., Liu, Y., Birch, L. L., & Rolls, B. J. (2007). Effects of portion size and energy density on young children's intake at a meal. *Am J Clin Nutr*, 86(1), 174-179.

- Flatt, J. P., Ravussin, E., Acheson, K. J., & Jequier, E. (1985). Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances. *J Clin Invest*, 76(3), 1019-1024. doi:10.1172/jci112054
- Flegal, Katherine M, Carroll, Margaret D, Ogden, Cynthia L, & Johnson, Clifford L. (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*, 288(14), 1723-1727.
- Fogelholm, M., & Kukkonen-Harjula, K. (2000). Does physical activity prevent weight gain—a systematic review. *Obes Rev*, 1(2), 95-111.
- Fontana, L., Meyer, T. E., Klein, S., & Holloszy, J. O. (2004). Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(17), 6659-6663. doi:10.1073/pnas.0308291101
- Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 287(3), 356-359.
- Ford, E. S., Maynard, L. M., & Li, C. (2014). Trends in mean waist circumference and abdominal obesity among US adults, 1999-2012. *Jama*, 312(11), 1151-1153. doi:10.1001/jama.2014.8362
- Foreyt, J. P., Salas-Salvado, J., Caballero, B., Bullo, M., Gifford, K. D., Bautista, I., & Serra-Majem, L. (2009). Weight-reducing diets: are there any differences? *Nutr Rev*, 67 Suppl 1, S99-101. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00169.x
- Forouhi, N. G., Luan, J., Hennings, S., & Wareham, N. J. (2007). Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000. *Diabet Med*, 24(2), 200-207. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02068.x
- Forrester, J. S., & Shah, P. K. (2006). Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein. *Am J Cardiol*, 98(11), 1542-1549. doi:10.1016/j.amjcard.2006.06.059
- Fraley, Chris, & Raftery, Adrian E. (2002). Model-Based Clustering, Discriminant Analysis, and Density Estimation. *Journal of the American Statistical Association*, 97(458), 611-631. doi:10.1198/016214502760047131
- Franz, M. J., VanWormer, J. J., Crain, A. L., Boucher, J. L., Histon, T., Caplan, W., Pronk, N. P. (2007). Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*, 107(10), 1755-1767.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18(6), 499-502.
- Friedlander, Y., Leitersdorf, E., Vecsler, R., Funke, H., & Kark, J. (2000). The contribution of candidate genes to the response of plasma lipids and lipoproteins to dietary challenge. *Atherosclerosis*, 152(1), 239-248.
- Friedman, J. M., Leibel, R. L., & Bahary, N. (1991). Molecular mapping of obesity genes. *Mamm Genome*, 1(3), 130-144.
- Fulton, J. E., Dai, S., Steffen, L. M., Grunbaum, J. A., Shah, S. M., & Labarthe, D. R. (2009). Physical activity, energy intake, sedentary behavior, and adiposity in youth. *Am J Prev Med*, 37(1 Suppl), S40-49. doi:10.1016/j.amepre.2009.04.010
- Gabir, M. M., Hanson, R. L., Dabelea, D., Imperatore, G., Roumain, J., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (2000). The 1997 American Diabetes Association and 1999 World

- Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 23(8), 1108-1112.
- Galic, B. S., Pavlica, T., Udicki, M., Stokic, E., Mikalacki, M., Korovljev, D., Adamovic, D. (2016). Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes. *Arch Endocrinol Metab*, 60(1), 60-65. doi:10.1590/2359-3997000000159
- Gambacciani, M., Ciaponi, M., Cappagli, B., Piaggese, L., De Simone, L., Orlandi, R., & Genazzani, A. R. (1997). Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(2), 414-417.
- Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., & Montori, V. M. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 49(4), 403-414. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.032
- Garcia-Arcos, I., Hiyama, Y., Drosatos, K., Bharadwaj, K. G., Hu, Y., Son, N. H., Goldberg, I. J. (2013). Adipose-specific lipoprotein lipase deficiency more profoundly affects brown than white fat biology. *J Biol Chem*, 288(20), 14046-14058.
- Gaudreau, P., Morais, J. A., Shatenstein, B., Gray-Donald, K., Khalil, A., Dionne, I., Payette, H. (2007). Nutrition as a determinant of successful aging: description of the Quebec longitudinal study Nuage and results from cross-sectional pilot studies. *Rejuvenation Res*, 10(3), 377-386.
- Gauthier, M. S., Rabasa-Lhoret, R., Prud'homme, D., Karelis, A. D., Geng, D., van Bavel, B., & Ruzzin, J. (2014). The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(6), E1061-1066. doi:10.1210/jc.2013-3935
- Geary, N. (2001). Estradiol, CCK and satiation. *Peptides*, 22(8), 1251-1263.
- Gejl, K. D., Ortenblad, N., Andersson, E., Plomgaard, P., Holmberg, H. C., & Nielsen, J. (2017). Local depletion of glycogen with supramaximal exercise in human skeletal muscle fibres. *J Physiol*, 595(9), 2809-2821. doi:10.1113/jp273109
- Genelhu, V. A., Celoria, B. M., Duarte, S. F., Cabello, P. H., & Francischetti, E. A. (2009). Not all obese subjects of multiethnic origin are at similar risk for developing hypertension and type 2 diabetes. *Eur J Intern Med*, 20(3), 289-295. doi:10.1016/j.ejim.2008.09.009
- Genuth, Saul. (2003). Lowering the criterion for impaired fasting glucose is in order. *Diabetes Care*, 26(12), 3331-3332. doi:https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3331
- Gerich, J. E. (2000). Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*, 2(6), 345-350.
- Ghachem, A., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., & Brochu, M. (2017). Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome: a MONET study. *Menopause*, 24(8), 908-915.
- Gibson, S. (2008). Sugar-sweetened soft drinks and obesity: a systematic review of the evidence from observational studies and interventions. *Nutr Res Rev*, 21(2), 134-147. doi:10.1017/s0954422408110976

- Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C. S., Field, A. E., & Colditz, G. A. (2003). Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*, *111*(3), e221-226.
- Girard, J. (2008). The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: incretins: concept and physiological functions. *Diabetes Metab*, *34*(6 Pt 1), 550-559. doi:10.1016/j.diabet.2008.09.001
- Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*, *9*(5), 419-425. doi:10.1016/j.siny.2004.03.001
- Goldstein, D. J. (1992). Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *16*(6), 397-415.
- Golubic, R., Wijndaele, K., Sharp, S. J., Simmons, R. K., Griffin, S. J., Wareham, N. J., Brage, S. (2015). Physical activity, sedentary time and gain in overall and central body fat: 7-year follow-up of the ProActive trial cohort. *Int J Obes (Lond)*, *39*(1), 142-148. doi:10.1038/ijo.2014.66
- Goodpaster, B. H., Delany, J. P., Otto, A. D., Kuller, L., Vockley, J., South-Paul, J. E., Jakicic, J. M. (2010). Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *Jama*, *304*(16), 1795-1802. doi:10.1001/jama.2010.1505
- Goodpaster, B. H., Krishnaswami, S., Resnick, H., Kelley, D. E., Haggerty, C., Harris, T. B., Newman, A. B. (2003). Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*, *26*(2), 372-379.
- Gotto, A. M., Jr., Whitney, E., Stein, E. A., Shapiro, D. R., Clearfield, M., Weis, S., de Cani, J. S. (2000). Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation*, *101*(5), 477-484.
- Goulet, E. D., Hassaine, A., Dionne, I. J., Gaudreau, P., Khalil, A., Fulop, T., Morais, J. A. (2009). Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp Gerontol*, *44*(11), 740-744. doi:10.1016/j.exger.2009.08.008
- Goulet, E. D., Lord, C., Chaput, J. P., Aubertin-Leheudre, M., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2007). No difference in insulin sensitivity between healthy postmenopausal women with or without sarcopenia: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab*, *32*(3), 426-433. doi:10.1139/h07-005
- Greaves, C. J., Sheppard, K. E., Abraham, C., Hardeman, W., Roden, M., Evans, P. H., & Schwarz, P. (2011). Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health*, *11*(119), 1471-2458.
- Green, B. D., Gault, V. A., O'Harte F, P., & Flatt, P. R. (2004). Structurally modified analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) as future antidiabetic agents. *Curr Pharm Des*, *10*(29), 3651-3662.
- Gringras, P., & Chen, W. (2001). Mechanisms for differences in monozygous twins. *Early Hum Dev*, *64*(2), 105-117.
- Grundey, S. M. (2012). Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, *59*(7), 635-643. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.080



- Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9, 88. doi:10.1186/1471-2458-9-88
- Gupta, R., Rastogi, P., Sarna, M., Gupta, V. P., Sharma, S. K., & Kothari, K. (2007). Body-mass index, waist-size, waist-hip ratio and cardiovascular risk factors in urban subejcts. *J Assoc Physicians India*, 55, 621-627.
- Guthrie, J. R., Dennerstein, L., Taffe, J. R., Ebeling, P. R., Randolph, J. F., Burger, H. G., & Wark, J. D. (2003). Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril*, 79(6), 1335-1340.
- Guthrie, J. R., Dennerstein, L., Taffe, J. R., Leher, P., & Burger, H. G. (2004). The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*, 7(4), 375-389.
- Ha, M. H., Lee, D. H., & Jacobs, D. R. (2007). Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ Health Perspect*, 115(8), 1204-1209. doi:10.1289/ehp.10184
- Haffner, S. M. (2006). Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 14 Suppl 3, 121s-127s. doi:10.1038/oby.2006.291
- Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., Mitchell, B. D., Morales, P. A., & Stern, M. P. (1992). Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 41(6), 715-722.
- Hajian-Tilaki, K. (2015). Metabolic syndrome and its associated risk factors in Iranian adults: A systematic review. *Caspian J Intern Med*, 6(2), 51-61.
- Hall, J. E., Jones, D. W., Kuo, J. J., da Silva, A., Tallam, L. S., & Liu, J. (2003). Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep*, 5(5), 386-392.
- Hamer, M., Bell, J. A., Sabia, S., Batty, G. D., & Kivimaki, M. (2015). Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*, 173(5), 703-708.
- Hamer, M., & Stamatakis, E. (2012). Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(7), 2482-2488. doi:10.1210/jc.2011-3475
- Han, T. S., van Leer, E. M., Seidell, J. C., & Lean, M. E. (1995). Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*, 311(7017), 1401-1405.
- Hankinson, A. L., Daviglus, M. L., Bouchard, C., Carnethon, M., Lewis, C. E., Schreiner, P. J., Sidney, S. (2010). Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *Jama*, 304(23), 2603-2610. doi:10.1001/jama.2010.1843
- Hanson, M., Gluckman, P., Bier, D., Challis, J., Fleming, T., Forrester, T., Yajnik, C. (2004). Report on the 2nd World Congress on Fetal Origins of Adult Disease, Brighton, U.K., June 7-10, 2003. *Pediatr Res*, 55(5), 894-897. doi:10.1203/01.pdr.0000115682.23617.03
- Hartman, W. M., Stroud, M., Sweet, D. M., & Saxton, J. (1993). Long-term maintenance of weight loss following supplemented fasting. *Int J Eat Disord*, 14(1), 87-93.

- Harvey, J. A., Chastin, S. F., & Skelton, D. A. (2013). Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*, 10(12), 6645-6661. doi:10.3390/ijerph10126645
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39(8), 1423-1434. doi:10.1249/mss.0b013e3180616b27
- Hassan, Y., Head, V., Jacob, D., Bachmann, M. O., Diu, S., & Ford, J. (2016). Lifestyle interventions for weight loss in adults with severe obesity: a systematic review. *Clin Obes*, 6(6), 395-403.
- Hattori, K., Tatsumi, N., & Tanaka, S. (1997). Assessment of body composition by using a new chart method. *Am J Hum Biol*, 9(5), 573-578. doi:10.1002/(sici)1520-6300(1997)9:5<573::aid-ajhb5>3.0.co;2-v
- Hayashi, T., Boyko, E. J., Leonetti, D. L., McNeely, M. J., Newell-Morris, L., Kahn, S. E., & Fujimoto, W. Y. (2003). Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. *Circulation*, 108(14), 1718-1723. doi:10.1161/01.cir.0000087597.59169.8d
- Hayes, M., Chustek, M., Heshka, S., Wang, Z., Pietrobelli, A., & Heymsfield, S. B. (2005). Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. *Int J Obes (Lond)*, 29(1), 151-156. doi:10.1038/sj.ijo.0802842
- Headland, M., Clifton, P. M., Carter, S., & Keogh, J. B. (2016). Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*, 8(6). doi:10.3390/nu8060354
- Hébert, R., Guibault, J., Desrosiers, J., Dubuc, N. (2001). The functional autonomy measurement system (SMAF): A clinical-based instrument for measuring disabilities and handicaps in older people. *Journal of the canadian geriatrics society*.
- Heianza, Y., Kato, K., Kodama, S., Suzuki, A., Tanaka, S., Hanyu, O., Sone, H. (2014). Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata wellness study. *Obesity*, 22(11), 2420-2425.
- Heilbronn, L. K., de Jonge, L., Frisard, M. I., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J., Ravussin, E. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *Jama*, 295(13), 1539-1548. doi:10.1001/jama.295.13.1539
- Heilbronn, L. K., Noakes, M., & Clifton, P. M. (1999). Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22(6), 889-895.
- Heilbronn, L. K., & Ravussin, E. (2003). Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr*, 78(3), 361-369.
- Heini, A. F., & Weinsier, R. L. (1997). Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med*, 102(3), 259-264. doi:10.1016/s0002-9343(96)00456-1
- Heise, T., Heinemann, L., Heller, S., Weyer, C., Wang, Y., Strobel, S., Maggs, D. (2004). Effect of pramlintide on symptom, catecholamine, and glucagon responses to hypoglycemia in healthy subjects. *Metabolism*, 53(9), 1227-1232.
- Herron, K. L., Vega-Lopez, S., Conde, K., Ramjiganesh, T., Roy, S., Shachter, N. S., & Fernandez, M. L. (2002). Pre-menopausal women, classified as hypo- or

- hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge. *J Am Coll Nutr*, 21(3), 250-258.
- Herron, K. L., Vega-Lopez, S., Conde, K., Ramjiganesh, T., Shachter, N. S., & Fernandez, M. L. (2003). Men classified as hypo- or hyperresponders to dietary cholesterol feeding exhibit differences in lipoprotein metabolism. *J Nutr*, 133(4), 1036-1042.
- HHS. (2005). Dietary Guidelines for Americans. Retrieved from <https://health.gov/DietaryGuidelines/dga2005/document/default.htm>
- Hilawe, E. H., Yatsuya, H., Kawaguchi, L., & Aoyama, A. (2013). Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 91(9), 671-682d. doi:10.2471/blt.12.113415
- Hill, J. O. (2006). Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev*, 27(7), 750-761.
- Hill, J. O., & Melanson, E. L. (1999). Overview of the determinants of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl), S515-521.
- Hill, J. O., & Peters, J. C. (1998). Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, 280(5368), 1371-1374.
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2012). Energy balance and obesity. *Circulation*, 126(1), 126-132. doi:10.1161/circulationaha.111.087213
- Hinnouho, G. M., Czernichow, S., Dugravot, A., Nabi, H., Brunner, E. J., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2015). Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*, 36(9), 551-559. doi:10.1093/eurheartj/ehu123
- Holtzman, N. A. (1988). Genetic variation in nutritional requirements and susceptibility to disease: policy implications. *Am J Clin Nutr*, 48(6), 1510-1516.
- Hong, K., Li, Z., Wang, H. J., Elashoff, R., & Heber, D. (2005a). Analysis of weight loss outcomes using VLCD in black and white overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*, 29(4), 436-442. doi:10.1038/sj.ijo.0802864
- Hong, K., Li, Z., Wang, H. J., Elashoff, R., & Heber, D. (2005b). Analysis of weight loss outcomes using VLCD in black and white overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Int J Obes*, 29(4), 436-442.
- Horton, T. J., Drougas, H., Brachey, A., Reed, G. W., Peters, J. C., & Hill, J. O. (1995). Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr*, 62(1), 19-29.
- Howell, W. H., McNamara, D. J., Tosca, M. A., Smith, B. T., & Gaines, J. A. (1997). Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 65(6), 1747-1764.
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama*, 289(14), 1785-1791.
- Hughes, V. A., Frontera, W. R., Roubenoff, R., Evans, W. J., & Singh, M. A. (2002). Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr*, 76(2), 473-481.
- Hunter, G. R., Wetzstein, C. J., Fields, D. A., Brown, A., & Bamman, M. M. (2000). Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical

- activity in older adults. *J Appl Physiol* (1985), 89(3), 977-984. doi:10.1152/jappl.2000.89.3.977
- Hunter, G. R., McCarthy, J. P., & Bamman, M. M. (2004). Effects of resistance training on older adults. *Sports Med*, 34(5), 329-348.
- Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., & Kenny, A. M. (2002). Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57(12), M772-777.
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683-689.
- Jacobs, D. R., Jr., Anderson, J. T., Hannan, P., Keys, A., & Blackburn, H. (1983). Variability in individual serum cholesterol response to change in diet. *Arteriosclerosis*, 3(4), 349-356.
- Jakicic, J. M., Clark, K., Coleman, E., Donnelly, J. E., Foreyt, J., Melanson, E., Volpe, S. L. (2001). American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, 33(12), 2145-2156.
- Jakicic, J. M., & Otto, A. D. (2005). Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr*, 82(1 Suppl), 226s-229s.
- Janiszewski, P. M., & Ross, R. (2010). Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*, 33(9), 1957-1959. doi:10.2337/dc10-0547
- Janmahasatian, S., Duffull, S. B., Ash, S., Ward, L. C., Byrne, N. M., & Green, B. (2005). Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*, 44(10), 1051-1065. doi:10.2165/00003088-200544100-00004
- Jennings, C. L., Lambert, E. V., Collins, M., Joffe, Y., Levitt, N. S., & Goedecke, J. H. (2008). Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity (Silver Spring)*, 16(7), 1602-1609. doi:10.1038/oby.2008.233
- Jensen, C. B., Storgaard, H., Madsbad, S., Richter, E. A., & Vaag, A. A. (2007). Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(4), 1530-1534. doi:10.1210/jc.2006-2360
- Johns, D. J., Hartmann-Boyce, J., Jebb, S. A., & Aveyard, P. (2014). Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet*, 114(10), 1557-1568.
- Johnson, D., & Drenick, E. J. (1977). Therapeutic fasting in morbid obesity. *Arch Intern Med*, 137(10), 1381-1382.
- Johnstone, A. M. (2007). Fasting - the ultimate diet? *Obes Rev*, 8(3), 211-222. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00266.x
- Jurca, R., Lamonte, M. J., Barlow, C. E., Kampert, J. B., Church, T. S., & Blair, S. N. (2005). Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*, 37(11), 1849-1855.
- Kahn, Richard. (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus: the expert committee on the diagnosis and classifications of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11), 3160.

- Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-846.
- Kaji, H. (2013). High-density lipoproteins and the immune system. *J Lipids*, 2013, 684903. doi:10.1155/2013/684903
- Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Rittig, K., Machicao, F., Fritsche, A., Stefan, N. (2011). Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia*, 54(4), 864-868. doi:10.1007/s00125-010-2006-3
- Karason, K., Molgaard, H., Wikstrand, J., & Sjostrom, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*, 83(8), 1242-1247.
- Karelis, A. D., Faraj, M., Bastard, J. P., St-Pierre, D. H., Brochu, M., Prud'homme, D., & Rabasa-Lhoret, R. (2005). The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7), 4145-4150. doi:10.1210/jc.2005-0482
- Karelis, A. D., Messier, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. *Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet*. Diabetologia. 2008 Sep;51(9):1752-4. doi: 10.1007/s00125-008-1038-4. Epub 2008 May 27.
- Karelis, A. D., Messier, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2008). Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*, 51(9), 1752-1754. doi:10.1007/s00125-008-1038-4
- Karelis, A. D., Tousignant, B., Nantel, J., Proteau-Labelle, M., Malita, F. M., St-Pierre, D. H., Rabasa-Lhoret, R. (2007). Association of insulin sensitivity and muscle strength in overweight and obese sedentary postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(2), 297-301. doi:10.1139/h07-002
- Kastorini, C. M., Milionis, H. J., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J. A., & Panagiotakos, D. B. (2011). The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1299-1313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073
- Katan, M. B., Beynen, A. C., de Vries, J. H., & Nobels, A. (1986). Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol*, 123(2), 221-234.
- Katz, M. S., & Lowenthal, D. T. (1994). Influences of age and exercise on glucose metabolism: implications for management of older diabetics. *South Med J*, 87(5), S70-73.
- Kaur, A., Johnston, D. G., & Godsland, I. F. (2016). Does metabolic health in overweight and obesity persist? - Individual variation and cardiovascular mortality over two decades. *Eur J Endocrinol*, 175(2), 133-143. doi:10.1530/eje-16-0095
- Kautiainen, S., Koivusilta, L., Lintonen, T., Virtanen, S. M., & Rimpela, A. (2005). Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 29(8), 925-933. doi:10.1038/sj.ijo.0802994
- Keller, C., Larkey, L., Distefano, J. K., Boehm-Smith, E., Records, K., Robillard, A., O'Brian, A. M. (2010). Perimenopausal obesity. *J Womens Health*, 19(5), 987-996.
- Kenchaiah, S., Evans, J. C., Levy, D., Wilson, P. W., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Vasan, R. S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*, 347(5), 305-313. doi:10.1056/NEJMoa020245

- Kenchiah, S., Sesso, H. D., & Gaziano, J. M. (2009). Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation*, 119(1), 44-52. doi:10.1161/circulationaha.108.807289
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.
- Kerksick, C., Thomas, A., Campbell, B., Taylor, L., Wilborn, C., Marcello, B., Kreider, R. B. (2009). Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutr Metab (Lond)*, 6, 23. doi:10.1186/1743-7075-6-23
- Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Van Buchem, F. S., Buzina, R., Djordjevic, B. S., Taylor, H. L. (1972). Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation*, 45(4), 815-828.
- Khambalia, A., Phongsavan, P., Smith, B. J., Keke, K., Dan, L., Fitzhardinge, A., & Bauman, A. E. (2011). Prevalence and risk factors of diabetes and impaired fasting glucose in Nauru. *BMC Public Health*, 11, 719. doi:10.1186/1471-2458-11-719
- Khunti, K., Taub, N., Webb, D., Srinivasan, B., Stockman, J., Griffin, S. J., Davies, M. J. (2012). Validity of self-assessed waist circumference in a multi-ethnic UK population. *Diabet Med*, 29(3), 404-409. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03478.x
- Kim, K. S., Park, K. S., Kim, M. J., Kim, S. K., Cho, Y. W., & Park, S. W. (2014). Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1, 115-121. doi:10.1111/ggi.12189
- Kim, W., & Egan, J. M. (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*, 60(4), 470-512. doi:10.1124/pr.108.000604
- Kissebah, A. H., Freedman, D. S., & Peiris, A. N. (1989). Health risks of obesity. *Med Clin North Am*, 73(1), 111-138.
- Kissebah, A. H., Vydelingum, N., Murray, R., Evans, D. J., Hartz, A. J., Kalkhoff, R. K., & Adams, P. W. (1982). Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 54(2), 254-260. doi:10.1210/jcem-54-2-254
- Klop, B., Elte, J. W., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240. doi:10.3390/nu5041218
- Kok, P., Seidell, J. C., & Meinders, A. E. (2004). [The value and limitations of the body mass index (BMI) in the assessment of the health risks of overweight and obesity]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 148(48), 2379-2382.
- Koleva, M., Nacheva, A., & Boev, M. (2002). Somatotype and disease prevalence in adults. *Rev Environ Health*, 17(1), 65-84.
- Kotani, K., Maekawa, M., Kanno, T., Kondo, A., Toda, N., & Manabe, M. (1994). Distribution of immunoreactive malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in human serum. *Biochim Biophys Acta*, 117, 1-2.
- Kramer, C. K., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2013). Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 159(11), 758-769.
- Krauss, R. M. (2001). Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr*, 21, 283-295. doi:10.1146/annurev.nutr.21.1.283
- Krauss, R. M., Deckelbaum, R. J., Ernst, N., Fisher, E., Howard, B. V., Knopp, R. H., Weinberg, R. (1996). Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 94(7), 1795-1800.

- Krotkiewski, M., Bjorntorp, P., Sjostrom, L., & Smith, U. (1983). Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*, 72(3), 1150-1162. doi:10.1172/jci111040
- Kuk, J. L., & Ardern, C. I. (2009). Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*, 32(12), 2297-2299. doi:10.2337/dc09-0574
- Kyle, U. G., Genton, L., Gremion, G., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2004). Aging, physical activity and height-normalized body composition parameters. *Clin Nutr*, 23(1), 79-88.
- Kyle, U. G., Schutz, Y., Dupertuis, Y. M., & Pichard, C. (2003). Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*, 19(7-8), 597-604.
- l'Allemand-Jander, D. (2010). Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)*, 34 Suppl 2, S32-36. doi:10.1038/ijo.2010.237
- Laborde, J. E., & Saez-Santiago, E. (2013). Association between obesity and symptoms of depression of adults in Puerto Rico. *P R Health Sci J*, 32(3), 132-137.
- Lakka, H. M., Tremblay, A., Despres, J. P., & Bouchard, C. (2004). Effects of long-term negative energy balance with exercise on plasma lipid and lipoprotein levels in identical twins. *Atherosclerosis*, 172(1), 127-133.
- Lamarche, B., Moorjani, S., Lupien, P. J., Cantin, B., Bernard, P. M., Dagenais, G. R., & Despres, J. P. (1996). Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation*, 94(3), 273-278.
- Lamarche, B., Tchernof, A., Moorjani, S., Cantin, B., Dagenais, G. R., Lupien, P. J., & Despres, J. P. (1997). Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*, 95(1), 69-75.
- Lanska, D. J., Lanska, M. J., Hartz, A. J., Kalkhoff, R. K., Rupley, D., & Rimm, A. A. (1985). A prospective study of body fat distribution and weight loss. *Int J Obes*, 9(4), 241-246.
- Lanthier, N., & Leclercq, I. A. (2014). Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28(4), 545-558. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.002
- Lapidus, L., Bengtsson, C., Larsson, B., Pennert, K., Rybo, E., & Sjostrom, L. (1984). Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289(6454), 1257-1261.
- Larsen, J. J., Dela, F., Kjaer, M., & Galbo, H. (1997). The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia*, 40(4), 447-453. doi:10.1007/s001250050699
- Lau, D. C., Douketis, J. D., Morrison, K. M., Hramiak, I. M., Sharma, A. M., & Ur, E. (2007). 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Cmaj*, 176(8), S1-13. doi:10.1503/cmaj.061409
- Layman, D. K., Evans, E. M., Erickson, D., Seyler, J., Weber, J., Bagshaw, D., Kris-Etherton, P. (2009). A moderate-protein diet produces sustained weight loss and

- long-term changes in body composition and blood lipids in obese adults. *J Nutr*, 139(3), 514-521. doi:10.3945/jn.108.099440
- Lean, M. E., Han, T. S., & Morrison, C. E. (1995). Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*, 311(6998), 158-161.
- Lebon, J., Aubertin-Leheudre, M., Bobeuf, F., Lord, C., Labonte, M., & Dionne, I. J. (2012). Is a small muscle mass index really detrimental for insulin sensitivity in postmenopausal women of various body composition status? *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 12(3), 116-126.
- Lebovitz, H. E. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109 Suppl 2, S135-148. doi:10.1055/s-2001-18576
- Ledikwe, J. H., Ello-Martin, J. A., & Rolls, B. J. (2005). Portion sizes and the obesity epidemic. *J Nutr*, 135(4), 905-909.
- Lee, C. D., Blair, S. N., & Jackson, A. S. (1999). Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*, 69(3), 373-380.
- Lee, D. H., Jacobs, D. R., Jr., & Porta, M. (2006). Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *J Epidemiol Community Health*, 60(12), 1006-1008. doi:10.1136/jech.2006.053389
- Lee, D. H., Lee, I. K., Jin, S. H., Steffes, M., & Jacobs, D. R., Jr. (2007). Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 30(3), 622-628. doi:10.2337/dc06-2190
- Lee, D. H., Lee, I. K., Porta, M., Steffes, M., & Jacobs, D. R., Jr. (2007). Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia*, 50(9), 1841-1851. doi:10.1007/s00125-007-0755-4
- Lee, S. K., Kim, S. H., Cho, G. Y., Baik, I., Lim, H. E., Park, C. G., Shin, C. (2013). Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *J Hypertens*, 31(1), 145-151.
- Lefrançois, R., Leclerc, G., Dubé, M., Hamel, S and Gaulin, P. (2001). Valued activities of everyday life among the very old: a one-year trend. *Activities, Adaptation, and Aging*.
- Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Gilbert, R. E., Gupta, M., Mancini, G. B., McFarlane, P. A., Ur, E. (2011). Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *Can J Cardiol*, 27(2), 124-131. doi:10.1016/j.cjca.2011.01.016
- Li, R., Qu, S., Zhang, P., Chattopadhyay, S., Gregg, E. W., Albright, A., Pronk, N. P. (2015). Economic Evaluation of Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 163(6), 452-460. doi:10.7326/m15-0469
- Lin, S. X., Berlin, I., Younge, R., Jin, Z., Sibley, C. T., Schreiner, P., Bertoni, A. G. (2013). Does elevated plasma triglyceride level independently predict impaired fasting glucose?: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 36(2), 342-347. doi:10.2337/dc12-0355



- Lissner, L., & Heitmann, B. L. (1995a). Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr*, 49(2), 79-90.
- Lissner, L., & Heitmann, B. L. (1995b). The dietary fat: carbohydrate ratio in relation to body weight. *Curr Opin Lipidol*, 6(1), 8-13.
- Liu, S. J., Guo, Z. R., Hu, X. S., Wu, M., Chen, F. M., Kang, G. D., Guo, L. (2008). Risks for type-2 diabetes associated with the metabolic syndrome and the interaction between impaired fasting glucose and other components of metabolic syndrome the study from Jiangsu, China of 5 years follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*, 81(1), 117-123. doi:10.1016/j.diabres.2008.03.008
- Lohman, T.G. and A.F. Roche. (1989). Anthropometric Standardization Reference. Manual ed. R. Martorell. *Human Kinetics*.
- Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Lovegrove, J. A. (2002). Obesity, body fat distribution and breast cancer. *Nutr Res Rev*, 15(2), 389-412. doi:10.1079/nrr200245
- Lovejoy, J. C., Champagne, C. M., de Jonge, L., Xie, H., & Smith, S. R. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*, 32(6), 949-958.
- Ludwig, D. S., Peterson, K. E., & Gortmaker, S. L. (2001). Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*, 357(9255), 505-508. doi:10.1016/s0140-6736(00)04041-1
- Luscombe, N. D., Clifton, P. M., Noakes, M., Farnsworth, E., & Wittert, G. (2003). Effect of a high-protein, energy-restricted diet on weight loss and energy expenditure after weight stabilization in hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(5), 582-590. doi:10.1038/sj.ijo.0802270
- Lustgarten, M. S., & Fielding, R. A. (2011). Assessment of analytical methods used to measure changes in body composition in the elderly and recommendations for their use in phase II clinical trials. *J Nutr Health Aging*, 15(5), 368-375.
- Ma, Y., Bertone, E. R., Stanek, E. J., 3rd, Reed, G. W., Hebert, J. R., Cohen, N. L., Ockene, I. S. (2003). Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol*, 158(1), 85-92.
- Magkos, F., Fabbri, E., Korenblat, K., Okunade, A. L., Patterson, B. W., & Klein, S. (2011). Reproducibility of glucose, fatty acid and VLDL kinetics and multi-organ insulin sensitivity in obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Obes (Lond)*, 35(9), 1233-1240. doi:10.1038/ijo.2010.265
- Malik, V. S., Schulze, M. B., & Hu, F. B. (2006). Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 84(2), 274-288.
- Manjunath, C. N., Rawal, J. R., Irani, P. M., & Madhu, K. (2013). Atherogenic dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(6), 969-976. doi:10.4103/2230-8210.122600
- Mann, T. N., Lamberts, R. P., & Lambert, M. I. (2014). High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training. *Sports Med*, 44(8), 1113-1124. doi:10.1007/s40279-014-0197-3
- Marcil, M., O'Connell, B., Krimbou, L., & Genest, J., Jr. (2004). High-density lipoproteins: multifunctional vanguards of the cardiovascular system. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2(3), 417-430. doi:10.1586/14779072.2.3.417
- Marini, M. A., Succurro, E., Frontoni, S., Hribal, M. L., Andreozzi, F., Lauro, R., Sesti, G. (2007). Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular

- risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*, 30(8), 2145-2147. doi:10.2337/dc07-0419
- Masoro, E. J. (2009). Caloric restriction-induced life extension of rats and mice: a critique of proposed mechanisms. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10), 1040-1048. doi:10.1016/j.bbagen.2009.02.011
- Mathus-Vliegen, E. M. (2012). Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol*, 46(7), 533-544.
- Matthews, C. E., Chen, K. Y., Freedson, P. S., Buchowski, M. S., Beech, B. M., Pate, R. R., & Troiano, R. P. (2008). Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. *Am J Epidemiol*, 167(7), 875-881. doi:10.1093/aje/kwm390
- Matthie, J. R. (2008). Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert Rev Med Devices*, 5(2), 239-261. doi:10.1586/17434440.5.2.239
- Mayans, L. (2015). Metabolic Syndrome: Insulin Resistance and Prediabetes. *FP Essent*, 435, 11-16.
- Maynard, L. M., Wisemandle, W., Roche, A. F., Chumlea, W. C., Guo, S. S., & Siervogel, R. M. (2001). Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics*, 107(2), 344-350.
- McLaren, L. (2007). Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev*, 29, 29-48.
- McLaughlin, T., Abbasi, F., Lamendola, C., Liang, L., Reaven, G., Schaaf, P., & Reaven, P. (2002). Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*, 106(23), 2908-2912.
- Meckling, K. A., & Sherfey, R. (2007). A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(4), 743-752. doi:10.1139/h07-059
- Mesas, A. E., Munoz-Pareja, M., Lopez-Garcia, E., & Rodriguez-Artalejo, F. (2012). Selected eating behaviours and excess body weight: a systematic review. *Obes Rev*, 13(2), 106-135.
- Messier, V., Karelis, A. D., Prud'homme, D., Primeau, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2010). Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*, 18(5), 911-917. doi:10.1038/oby.2009.364
- Messina, G., Viggiano, A., De Luca, V., Messina, A., Chieffi, S., & Monda, M. (2013). Hormonal changes in menopause and orexin-a action. *Obstet Gynecol Int*, 209812(10), 11.
- Mielke, G. I., Hallal, P. C., Malta, D. C., & Lee, I. M. (2014). Time trends of physical activity and television viewing time in Brazil: 2006-2012. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 11, 101. doi:10.1186/s12966-014-0101-4
- Miller, W. C., Koceja, D. M., & Hamilton, E. J. (1997). A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(10), 941-947.
- Minet, A. D., & Gaster, M. (2012). Cultured senescent myoblasts derived from human vastus lateralis exhibit normal mitochondrial ATP synthesis capacities with correlating concomitant ROS production while whole cell ATP production is decreased. *Biogerontology*, 13(3), 277-285. doi:10.1007/s10522-012-9372-9

- Mirbolouk, M., Derakhshan, A., Charkhchi, P., Guity, K., Azizi, F., & Hadaegh, F. (2016). Incidence and predictors of early adulthood pre-diabetes/type 2 diabetes, among Iranian adolescents: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Pediatr Diabetes*, 17(8), 608-616. doi:10.1111/pedi.12343
- Mishra, G., Ball, K., Arbuckle, J., & Crawford, D. (2002). Dietary patterns of Australian adults and their association with socioeconomic status: results from the 1995 National Nutrition Survey. *Eur J Clin Nutr*, 56(7), 687-693.
- Misra, A., Garg, A., Abate, N., Peshock, R. M., Stray-Gundersen, J., & Grundy, S. M. (1997). Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obes Res*, 5(2), 93-99.
- Mohan, V., Shanthirani, C. S., & Deepa, R. (2003). Glucose intolerance (diabetes and IGT) in a selected South Indian population with special reference to family history, obesity and lifestyle factors--the Chennai Urban Population Study (CUPS 14). *J Assoc Physicians India*, 51, 771-777.
- Moon, S. S. (2014). Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Endocr J*, 61(1), 61-70.
- Moore, P. A., Zgibor, J. C., & Dasanayake, A. P. (2003). Diabetes: a growing epidemic of all ages. *J Am Dent Assoc*, 134 Spec No, 11s-15s.
- Mora, S., Szklo, M., Otvos, J. D., Greenland, P., Psaty, B. M., Goff, D. C., Jr., Sharrett, A. R. (2007). LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 192(1), 211-217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.007
- Morales, J. (2011). The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med*, 123(6), 189-201. doi:10.3810/pgm.2011.11.2508
- Morkedal, B., Vatten, L. J., Romundstad, P. R., Laugsand, L. E., & Janszky, I. (2014). Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trondelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol*, 63(11), 1071-1078. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.035
- Mosca, A., Leclerc, M., & Hugot, J. P. (2016). Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem? *Front Microbiol*, 7, 455. doi:10.3389/fmicb.2016.00455
- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 56(14), 1113-1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034
- Muller, M. J., Lagerpusch, M., Enderle, J., Schautz, B., Heller, M., & Bosy-Westphal, A. (2012). Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev*, 2, 6-13.
- Musatov, S., Chen, W., Pfaff, D. W., Mobbs, C. V., Yang, X. J., Clegg, D. J., Ogawa, S. (2007). Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(7), 2501-2506.
- Musunuru, K. (2010). Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids*, 45(10), 907-914. doi:10.1007/s11745-010-3408-1

- Myette-Cote, E., Doucet, E., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., Lavoie, J. M., & Brochu, M. (2015). Changes in glucose disposal after a caloric restriction-induced weight loss program in obese postmenopausal women: characteristics of positive and negative responders in a Montreal-Ottawa New Emerging Team study. *Menopause*, 22(1), 96-103. doi:10.1097/gme.0000000000000273
- Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R., & Zinman, B. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*, 30(3), 753-759. doi:10.2337/dc07-9920
- Nauck, M. A., Heimesaat, M. M., Behle, K., Holst, J. J., Nauck, M. S., Ritzel, R., Schmiegel, W. H. (2002). Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3), 1239-1246. doi:10.1210/jcem.87.3.8355
- Nauck, M. A., Heimesaat, M. M., Orskov, C., Holst, J. J., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1993). Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 91(1), 301-307. doi:10.1172/jci116186
- Nauck, M. A., Holst, J. J., Willms, B., & Schmiegel, W. (1997). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 105(4), 187-195. doi:10.1055/s-0029-1211750
- Neeland, I. J., Turer, A. T., Ayers, C. R., Powell-Wiley, T. M., Vega, G. L., Farzaneh-Far, R., de Lemos, J. A. (2012). Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *Jama*, 308(11), 1150-1159. doi:10.1001/2012.jama.11132
- Neter, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., & Geleijnse, J. M. (2003). Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 42(5), 878-884. doi:10.1161/01.hyp.0000094221.86888.ae
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945), 766-781. doi:10.1016/s0140-6736(14)60460-8
- Nguyen C, Kevin Bera, Robert Bota and Ruth Hsu. (2016). Biopsychosocial Approach to the Treatment of Obesity: A Retrospective Review. *HSOA Journal of Obesity & Weight Loss*. doi:DOI: 10.24966/OWL-7372/1000005
- Ngwa, E. N., Kengne, A. P., Tiedeu-Atogho, B., Mofo-Mato, E. P., & Sobngwi, E. (2015). Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 7, 41. doi:10.1186/s13098-015-0031-6
- NHANES. (2005-2006). National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. Retrieved from <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?BeginYear=2005>
- NHANES. (2007-2008). National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. Retrieved from <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/ContinuousNhanes/Default.aspx?BeginYear=2007>
- Nichols, G. A., Horberg, M., Koebnick, C., Young, D. R., Waitzfelder, B., Sherwood, N. E., Ferrara, A. (2017). Cardiometabolic Risk Factors Among 1.3 Million Adults With

- Overweight or Obesity, but Not Diabetes, in 10 Geographically Diverse Regions of the United States, 2012-2013. *Prev Chronic Dis*, 14, E22. doi:10.5888/pcd14.160438
- Nicklas, B. J., Chmelo, E., Delbono, O., Carr, J. J., Lyles, M. F., & Marsh, A. P. (2015). Effects of resistance training with and without caloric restriction on physical function and mobility in overweight and obese older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 101(5), 991-999.
- Nicklas, B. J., Katznel, L. I., Bunyard, L. B., Dennis, K. E., & Goldberg, A. P. (1997). Effects of an American Heart Association diet and weight loss on lipoprotein lipids in obese, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 66(4), 853-859.
- Nihalani, N., Schwartz, T. L., Siddiqui, U. A., & Megna, J. L. (2012). Obesity and psychotropics. *CNS Neurosci Ther*, 18(1), 57-63. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00232.x
- Nilsson, S. (2001). [Research contributions of Eskil Kylin]. *Sven Med Tidskr*, 5(1), 15-28.
- Nordmann, A. J., Nordmann, A., Briel, M., Keller, U., Yancy, W. S., Jr., Brehm, B. J., & Bucher, H. C. (2006). Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 166(3), 285-293. doi:10.1001/archinte.166.3.285
- Normandin, E., Doucet, E., Rabasa-Lhoret, R., & Brochu, M. (2015). Effects of a weight loss program on body composition and the metabolic profile in obese postmenopausal women displaying various obesity phenotypes: a MONET group study. *Appl Physiol Nutr Metab*, 40(7), 695-702. doi:10.1139/apnm-2014-0451
- Normandin, E., Senechal, M., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., & Brochu, M. (2015). Effects of Caloric Restriction with or without Resistance Training in Dynapenic-Overweight and Obese Menopausal Women: A MONET Study. *J Frailty Aging*, 4(3), 155-162.
- Obesity, S. (2015). Potential Contributors to Obesity Infographic. Retrieved from <http://www.obesity.org/obesity/resources/facts-about-obesity/infographics/potential-contributors-to-obesity>
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., McDowell, M. A., Tabak, C. J., & Flegal, K. M. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama*, 295(13), 1549-1555. doi:10.1001/jama.295.13.1549
- Ohrvall, M., Berglund, L., & Vessby, B. (2000). Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(4), 497-501.
- Oken, E., Taveras, E. M., Kleinman, K. P., Rich-Edwards, J. W., & Gillman, M. W. (2007). Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*, 196(4), 322.e321-328. doi:10.1016/j.ajog.2006.11.027
- Oliveira, P. F., Gadelha, A. B., Gauche, R., Paiva, F. M., Bottaro, M., Vianna, L. C., & Lima, R. M. (2015). Resistance training improves isokinetic strength and metabolic syndrome-related phenotypes in postmenopausal women. *Clin Interv Aging*, 10, 1299-1304.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*, 27(4), 269-273. doi:10.5001/omj.2012.68
- Ottman, R. (1990). An epidemiologic approach to gene-environment interaction. *Genet Epidemiol*, 7(3), 177-185. doi:10.1002/gepi.1370070302

- Otto Buczkowska, E., & Dworzecki, T. (2003). [The role of skeletal muscle in the regulation of glucose homeostasis]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*, 9(2), 93-97.
- Pare, A., Dumont, M., Lemieux, I., Brochu, M., Almeras, N., Lemieux, S., Despres, J. P. (2001). Is the relationship between adipose tissue and waist girth altered by weight loss in obese men? *Obes Res*, 9(9), 526-534. doi:10.1038/oby.2001.69
- Park, J., Kim, S. H., Cho, G. Y., Baik, I., Kim, N. H., Lim, H. E., Shin, C. (2011). Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens*, 29(9), 1765-1772.
- Park, S., Yang, J. S., Kim, J., Shin, Y. E., Hwang, J., Park, J., Kim, S. (2012). Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases. *Sci Rep*, 2(757), 22.
- Partridge, L., & Mangel, M. (1999). Messages from mortality: the evolution of death rates in the old. *Trends Ecol Evol*, 14(11), 438-442.
- Patel, P., & Abate, N. (2013). Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*, 5(6), 2019-2027. doi:10.3390/nu5062019
- Peiris, A. N., Sothmann, M. S., Hennes, M. I., Lee, M. B., Wilson, C. R., Gustafson, A. B., & Kissebah, A. H. (1989). Relative contribution of obesity and body fat distribution to alterations in glucose insulin homeostasis: predictive values of selected indices in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 49(5), 758-764.
- Perfetti, R., & Merkel, P. (2000). Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function. *Eur J Endocrinol*, 143(6), 717-725.
- Perley, M. J., & Kipnis, D. M. (1967). Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*, 46(12), 1954-1962. doi:10.1172/jci105685
- Perreault, K., Lagace, J. C., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2016). Association between fat free mass and glucose homeostasis: Common knowledge revisited. *Ageing Res Rev*, 28, 46-61. doi:10.1016/j.arr.2016.04.007
- Piha, S. J., Ronnema, T., & Koskenvuo, M. (1994). Autonomic nervous system function in identical twins discordant for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(8), 547-550.
- Plourde, G., & Karelis, A. D. (2014). Current issues in the identification and treatment of metabolically healthy but obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24(5), 455-459. doi:10.1016/j.numecd.2013.12.002
- Poehlman, E. T., & Tchernof, A. (1998). Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron Artery Dis*, 9(12), 799-803.
- Popkin, B. M., Horton, S., Kim, S., Mahal, A., & Shuigao, J. (2001). Trends in diet, nutritional status, and diet-related noncommunicable diseases in China and India: the economic costs of the nutrition transition. *Nutr Rev*, 59(12), 379-390.
- Postic, C., Dentin, R., & Girard, J. (2004). Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab*, 30(5), 398-408.
- Poti, J. M., Duffey, K. J., & Popkin, B. M. (2014). The association of fast food consumption with poor dietary outcomes and obesity among children: is it the fast food or the remainder of the diet? *Am J Clin Nutr*, 99(1), 162-171. doi:10.3945/ajcn.113.071928
- Pouliot, M. C., Despres, J. P., Nadeau, A., Moorjani, S., Prud'Homme, D., Lupien, P. J., Bouchard, C. (1992). Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 41(7), 826-834.

- Preiss, D., Thomas, L. E., Wojdyla, D. M., Haffner, S. M., Gill, J. M., Yates, T., Kraus, W. E. (2015). Prospective relationships between body weight and physical activity: an observational analysis from the NAVIGATOR study. *BMJ Open*, 5(8), e007901. doi:10.1136/bmjopen-2015-007901
- Primeau, V., Coderre, L., Karelis, A. D., Brochu, M., Lavoie, M. E., Messier, V., Rabasa-Lhoret, R. (2011). Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*, 35(7), 971-981. doi:10.1038/ijo.2010.216
- Puggaard, L. (2003). Sarcopenia--age-related loss of muscular mass and muscular strength. *Ugeskr Laeger*.
- Quetelet, L. A. (1994). A treatise on man and the development of his faculties. 1842. *Obes Res*, 2(1), 72-85.
- Raddatz, D., & Ramadori, G. (2007). Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease. *Z Gastroenterol*, 45(1), 51-62. doi:10.1055/s-2006-927394
- Rahman, M., & Berenson, A. B. (2010). Racial difference in lean mass distribution among reproductive-aged women. *Ethn Dis*, 20(4), 346-352.
- Rahmouni, K., Correia, M. L., Haynes, W. G., & Mark, A. L. (2005). Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*, 45(1), 9-14. doi:10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4
- Ramsay, S. E., Whincup, P. H., Shaper, A. G., & Wannamethee, S. G. (2006). The relations of body composition and adiposity measures to ill health and physical disability in elderly men. *Am J Epidemiol*, 164(5), 459-469. doi:10.1093/aje/kwj217
- Razmjou, S., Abdunour, J., Bastard, J. P., Fellahi, S., Doucet, E., Brochu, M., Prud'homme, D. (2018). Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study. *Menopause*, 25(1), 89-97.
- Reaven, G. M. (2005). Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med*, 47(4), 201-210.
- Rebuffe-Scrive, M., Eldh, J., Hafstrom, L. O., & Bjorntorp, P. (1986). Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism*, 35(9), 792-797.
- Redman, L. M., & Ravussin, E. (2011). Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal*, 14(2), 275-287. doi:10.1089/ars.2010.3253
- Reidpath, D. D., Cheah, J. C., Lam, F. C., Yasin, S., Soyiri, I., & Allotey, P. (2013). Validity of self-measured waist and hip circumferences: results from a community study in Malaysia. *Nutr J*, 12, 135. doi:10.1186/1475-2891-12-135
- Riediger, N. D., & Clara, I. (2011). Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *Cmaj*, 183(15), E1127-1134. doi:10.1503/cmaj.110070
- Roberson, L. L., Aneni, E. C., Maziak, W., Agatston, A., Feldman, T., Rouseff, M., Nasir, K. (2014). Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review. *BMC public health*, 14(14), 1471-2458.
- Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*, 3(1), 1-58. doi:10.1002/cphy.c110062

- Roder, P. V., Wu, B., Liu, Y., & Han, W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*, 48, e219. doi:10.1038/emm.2016.6
- Rolls, B. J., Roe, L. S., & Meengs, J. S. (2006a). Larger portion sizes lead to a sustained increase in energy intake over 2 days. *J Am Diet Assoc*, 106(4), 543-549. doi:10.1016/j.jada.2006.01.014
- Rolls, B. J., Roe, L. S., & Meengs, J. S. (2006b). Reductions in portion size and energy density of foods are additive and lead to sustained decreases in energy intake. *Am J Clin Nutr*, 83(1), 11-17.
- Rom, O., Kaisari, S., Aizenbud, D., & Reznick, A. Z. (2012). Lifestyle and sarcopenia-etiology, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Med J*, 3(4).
- Romero-Corral, A., Montori, V. M., Somers, V. K., Korinek, J., Thomas, R. J., Allison, T. G., Lopez-Jimenez, F. (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*, 368(9536), 666-678. doi:10.1016/s0140-6736(06)69251-9
- Rondinone, C. M. (2006). Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*, 29(1), 81-90. doi:10.1385/endo:29:1:181
- Rose, P. (1991). *Evolutionary Biology of Aging*. New York: Oxford University Press.
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847-853. doi:10.1038/nature05483
- Rosenberg, I. H., & Roubenoff, R. *Stalking sarcopenia*: Ann Intern Med. 1995 Nov 1;123(9):727-8.
- Ross, R., Berentzen, T., Bradshaw, A. J., Janssen, I., Kahn, H. S., Katzmarzyk, P. T., Despres, J. P. (2008). Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*, 9(4), 312-325. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00411.x
- Ross, R., Janssen, I., & Tremblay, A. (2000). Obesity reduction through lifestyle modification. *Can J Appl Physiol*, 25(1), 1-18.
- Rothberg, A. E., McEwen, L. N., Kraftson, A. T., Ajluni, N., Fowler, C. E., Nay, C. K., Herman, W. H. (2017). Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 5(1), e000341. doi:10.1136/bmjdr-2016-000341
- Roubenoff, R., & Hughes, V. A. (2000). Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(12), M716-724.
- Roubenoff, R., Kehayias, J. J., Dawson-Hughes, B., & Heymsfield, S. B. (1993). Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr*, 58(5), 589-591.
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *Gerontologist*, 37(4), 433-440.
- Ruderman, N. B., Schneider, S. H., & Berchtold, P. (1981). The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*, 34(8), 1617-1621.
- Ruderman, NB, Berchtold, Peter, & Schneider, Stephen. (1982). Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *International journal of obesity*, 6, 151-157.
- Rui, L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*, 4(1), 177-197. doi:10.1002/cphy.c130024
- Rush, E. C., Goedecke, J. H., Jennings, C., Micklesfield, L., Dugas, L., Lambert, E. V., & Plank, L. D. (2007). BMI, fat and muscle differences in urban women of five



- ethnicities from two countries. *Int J Obes (Lond)*, 31(8), 1232-1239. doi:10.1038/sj.ijo.0803576
- Ryan, A. S., & Nicklas, B. J. (1999). Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(2), 126-132.
- Ryan, M. C., & Thakore, J. H. (2002). Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci*, 71(3), 239-257.
- Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., Williamson, D. A. (2009). Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*, 360(9), 859-873. doi:10.1056/NEJMoa0804748
- Santaguida, P. L., Balion, C., Hunt, D., Morrison, K., Gerstein, H., Raina, P., . . . Yazdi, H. (2005). Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*(128), 1-11.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806. doi:10.1038/414799a
- Samsom, M., Szarka, L. A., Camilleri, M., Vella, A., Zinsmeister, A. R., & Rizza, R. A. (2000). Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 278(6), G946-951. doi:10.1152/ajpgi.2000.278.6.G946
- Santoro, N., & Randolph, J. F., Jr. (2011). Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 38(3), 455-466.
- Sato, F., Maeda, N., Yamada, T., Namazui, H., Fukuda, S., Natsukawa, T., Shimomura, I. (2017). Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases. *Circ J*. doi:10.1253/circj.CJ-17-0820
- Savva, S. C., Lamnisos, D., & Kafatos, A. G. (2013). Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 6, 403-419.
- Scarsella, C., & Despres, J. P. (2003). [Treatment of obesity: the need to target attention on high-risk patients characterized by abdominal obesity]. *Cad Saude Publica*, 19 Suppl 1, S7-19.
- Schaefer, E. J., Lamon-Fava, S., Ausman, L. M., Ordovas, J. M., Clevidence, B. A., Judd, J. T., Lichtenstein, A. H. (1997). Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr*, 65(3), 823-830.
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55(6), 1537-1545.
- Schoeller, D. A., Shay, K., & Kushner, R. F. (1997). How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*, 66(3), 551-556.
- Schutta, M.H. (2007). Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions. *Journal of the cardiometabolic syndrome*, 2(2), 124-130.
- Schutz, Y., Kyle, U. U., & Pichard, C. (2002). Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(7), 953-960. doi:10.1038/sj.ijo.0802037

- Schwartz, T. L., Nihalani, N., Jindal, S., Virk, S., & Jones, N. (2004). Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev*, 5(2), 115-121. doi:10.1111/j.1467-789X.2004.00139.x
- Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig*, 1(1-2), 8-23. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x
- Senechal, M., Bouchard, D. R., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2012). The effects of lifestyle interventions in dynapenic-obese postmenopausal women. *Menopause*, 19(9), 1015-1021.
- Senechal, M., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2012). Dynapenic abdominal obesity and metabolic risk factors in adults 50 years of age and older. *J Aging Health*, 24(5), 812-826. doi:10.1177/0898264312440324
- Sénéchal, Martin, Arguin, Hélène, Bouchard, Danielle R, Carpentier, André C, Ardilouze, Jean-Luc, Dionne, Isabelle J, & Brochu, Martin. (2012). Effects of rapid or slow weight loss on body composition and metabolic risk factors in obese postmenopausal women. A pilot study. *Appetite*, 58(3), 831-834.
- Sesti, G., Succurro, E., Arturi, F., Andreozzi, F., Laino, I., Perticone, M., Perticone, F. (2011). IGF-1 levels link estimated glomerular filtration rate to insulin resistance in obesity: a study in obese, but metabolically healthy, subjects and obese, insulin-resistant subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21(12), 933-940. doi:10.1016/j.numecd.2010.02.008
- Sharma, A. M. (2004). Systolic hypertension in elderly persons. *Jama*, 292(20), 2465-2466; author reply 2466. doi:10.1001/jama.292.20.2465-b
- Shatenstein, B., Ferland, G., Belleville, S., Gray-Donald, K., Kergoat, M. J., Morais, J., Greenwood, C. (2012). Diet quality and cognition among older adults from the NuAge study. *Exp Gerontol*, 47(5), 353-360.
- Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., de Courten, M., Dowse, G. K., Chitson, P., Gareeboo, H., Alberti, K. G. (1999). Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*, 22(3), 399-402.
- Shaw, K., Gennat, H., O'Rourke, P., & Del Mar, C. (2006). Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd003817. doi:10.1002/14651858.CD003817.pub3
- Shen, B. J., Todaro, J. F., Niaura, R., McCaffery, J. M., Zhang, J., Spiro, A., 3rd, & Ward, K. D. (2003). Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol*, 157(8), 701-711.
- Shimokata, H., Muller, D. C., Fleg, J. L., Sorkin, J., Ziemba, A. W., & Andres, R. (1991). Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes*, 40(1), 44-51.
- Shin, M. J., Hyun, Y. J., Kim, O. Y., Kim, J. Y., Jang, Y., & Lee, J. H. (2006). Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*, 30(10), 1529-1534. doi:10.1038/sj.ijo.0803304
- Shingala, Mital C, & Rajyaguru, Arti. (2015). Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering*, 2(5), 22-33.
- Shulman, G. I. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*, 371(23), 2237-2238. doi:10.1056/NEJMc1412427

- Sims, E. A. (2001). Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*, 50(12), 1499-1504. doi:10.1053/meta.2001.27213
- Sjostrom, L., Kvist, H., Cederblad, A., & Tylen, U. (1986). Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *Am J Physiol*, 250(6 Pt 1), E736-745. doi:10.1152/ajpendo.1986.250.6.E736
- Skelton, J. A., DeMattia, L., Miller, L., & Olivier, M. (2006). Obesity and its therapy: from genes to community action. *Pediatr Clin North Am*, 53(4), 777-794.
- Snijder, M. B., Dekker, J. M., Visser, M., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D., Yudkin, J. S., Seidell, J. C. (2004). Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care*, 27(2), 372-377.
- Snijder, M. B., Dekker, J. M., Visser, M., Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D., Bouter, L. M., Seidell, J. C. (2003). Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. *Obes Res*, 11(1), 104-111. doi:10.1038/oby.2003.18
- Snijder, M. B., Henry, R. M., Visser, M., Dekker, J. M., Seidell, J. C., Ferreira, I., Stehouwer, C. D. (2004). Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: The Hoorn Study. *J Hypertens*, 22(12), 2339-2347.
- Society, Obesity. (2015). Potential Contributors to Obesity. In.
- Soeliman, F. A., & Azadbakht, L. (2014). Weight loss maintenance: A review on dietary related strategies. *J Res Med Sci*, 19(3), 268-275.
- Soriguer, F., Gutierrez-Repiso, C., Rubio-Martin, E., Garcia-Fuentes, E., Almaraz, M. C., Colomo, N., Rojo-Martinez, G. (2013). Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(6), 2318-2325.
- Sorkin, J. D., Muller, D. C., & Andres, R. (1999). Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol*, 150(9), 969-977.
- Sowers, J. R., Standley, P. R., Ram, J. L., Jacober, S., Simpson, L., & Rose, K. (1993). Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens*, 6(7 Pt 2), 260s-270s.
- Spanakis, E. K., & Golden, S. H. (2013). Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep*, 13(6), 814-823. doi:10.1007/s11892-013-0421-9
- Speakman, J. R. (2004). Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr*, 134(8 Suppl), 2090S-2105S.
- Sperling, L. S., Mechanick, J. I., Neeland, I. J., Herrick, C. J., Despres, J. P., Ndumele, C. E., Grundy, S. M. (2015). The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 66(9), 1050-1067. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1328
- Srikanthan, P., & Karlamangla, A. S. (2011). Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(9), 2898-2903. doi:10.1210/jc.2011-0435
- St-Onge, M. P., & Gallagher, D. (2010). Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition*, 26(2), 152-155.

- Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Thamer, C., Rittig, K., Haring, H. U. (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 168(15), 1609-1616. doi:10.1001/archinte.168.15.1609
- Stenholm, S., Alley, D., Bandinelli, S., Griswold, M. E., Koskinen, S., Rantanen, T., Ferrucci, L. (2009). The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. *Int J Obes*, 33(6), 635-644.
- Stenholm, S., Mehta, N. K., Elo, I. T., Heliovaara, M., Koskinen, S., & Aromaa, A. (2014). Obesity and muscle strength as long-term determinants of all-cause mortality--a 33-year follow-up of the Mini-Finland Health Examination Survey. *Int J Obes (Lond)*, 38(8), 1126-1132. doi:10.1038/ijo.2013.214
- Stephen, W. C., & Janssen, I. (2009). Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging*, 13(5), 460-466.
- Stern, M. P., Williams, K., Gonzalez-Villalpando, C., Hunt, K. J., & Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27(11), 2676-2681.
- Stern, M. P., Williams, K., & Haffner, S. M. (2002). Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med*, 136(8), 575-581.
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Balluz, L. S., Gonzalez, O., Crider, R., Berry, J. T., & Kroenke, K. (2008). Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Psychiatr Serv*, 59(12), 1383-1390.
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Dube, S. R., Balluz, L. S., Gonzalez, O., Berry, J. T., Kroenke, K. (2008). The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(2), 127-137.
- Strychar, I. (2006). Diet in the management of weight loss. *Cmaj*, 174(1), 56-63. doi:10.1503/cmaj.045037
- Strazzullo, P., Barbato, A., Siani, A., Cappuccio, F. P., Versiero, M., Schiattarella, P., . . . Farinaro, E. (2008). Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism*, 57(3), 355-361. doi:10.1016/j.metabol.2007.10.010
- Su, H. Y., Lee, H. C., Cheng, W. Y., & Huang, S. Y. (2015). A calorie-restriction diet supplemented with fish oil and high-protein powder is associated with reduced severity of metabolic syndrome in obese women. *Eur J Clin Nutr*, 69(3), 322-328. doi:10.1038/ejcn.2014.196
- Succurro, E., Marini, M. A., Frontoni, S., Hribal, M. L., Andreozzi, F., Lauro, R., Sesti, G. (2008). Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*, 16(8), 1881-1886. doi:10.1038/oby.2008.308
- Sun, L., Hu, F. B., Yu, Z., Li, H., Liu, H., Wang, X., Lin, X. (2011). Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese. *PLoS One*, 6(3), e18104. doi:10.1371/journal.pone.0018104
- Swift, D. L., Johannsen, N. M., Lavie, C. J., Earnest, C. P., & Church, T. S. (2014). The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*, 56(4), 441-447. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.012

- Swift, D. L., Lavie, C. J., Johannsen, N. M., Arena, R., Earnest, C. P., O'Keefe, J. H., Church, T. S. (2013). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*, 77(2), 281-292.
- Syrotuik, D. G., & Bell, G. J. (2004). Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *J Strength Cond Res*, 18(3), 610-617. doi:10.1519/12392.1
- Szczypaczewska, M., Nazar, K., & Kaciuba-Uscilko, H. (1989). Glucose tolerance and insulin response to glucose load in body builders. *Int J Sports Med*, 10(1), 34-37. doi:10.1055/s-2007-1024870
- Tangvarasittichai, S., Pongthaisong, S., & Tangvarasittichai, O. (2016). Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem*, 31(1), 68-74. doi:10.1007/s12291-015-0514-0
- Tchernof, A., & Despres, J. P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*, 93(1), 359-404. doi:10.1152/physrev.00033.2011
- Tella, S. H., & Rendell, M. S. (2015). Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 6(3), 109-134. doi:10.1177/2042018815580257
- Thomas, G. N., Critchley, J. A., Tomlinson, B., Anderson, P. J., Lee, Z. S., & Chan, J. C. (2000). Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in normoglycemic Hong Kong Chinese. *Metabolism*, 49(12), 1523-1528. doi:10.1053/meta.2000.18512
- Thomas, G. N., Schooling, C. M., McGhee, S. M., Ho, S. Y., Cheung, B. M., Wat, N. M., Lam, T. H. (2006). Identification of factors differentially associated with isolated impaired fasting glucose and isolated post-load impaired glucose tolerance: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Eur J Endocrinol*, 155(4), 623-632. doi:10.1530/eje.1.02250
- Thompson, P. D., Crouse, S. F., Goodpaster, B., Kelley, D., Moyna, N., & Pescatello, L. (2001). The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6 Suppl), S438-445; discussion S452-433.
- Thomson, R. L., Buckley, J. D., Noakes, M., Clifton, P. M., Norman, R. J., & Brinkworth, G. D. (2008). The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(9), 3373-3380. doi:10.1210/jc.2008-0751
- Todd Miller, M., Lavie, C. J., & White, C. J. (2008). Impact of obesity on the pathogenesis and prognosis of coronary heart disease. *J Cardiometab Syndr*, 3(3), 162-167. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00004.x
- Tokunaga, K., Matsuzawa, Y., Ishikawa, K., & Tarui, S. (1983). A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes*, 7(5), 437-445.
- Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K., & Poehlman, E. T. (2000). Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann NY Acad Sci*, 904, 502-506.
- Tremblay, A., Pelletier, C., Doucet, E., & Imbeault, P. (2004). Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(7), 936-939. doi:10.1038/sj.ijo.0802527

- Turton, M. D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S. A., Edwards, C. M., Meeran, K., Bloom, S. R. (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 379(6560), 69-72. doi:10.1038/379069a0
- Unger, R. H. (1971). Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*, 285(8), 443-449. doi:10.1056/nejm197108192850806
- Vague, J. (1947a). [La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité]. *Presse Med*, 55(30), 339.
- Vague, J. (1947b). [Not Available]. *Presse Med*, 55(30), 339.
- Valdez, R., Athens, M. A., Thompson, G. H., Bradshaw, B. S., & Stern, M. P. (1994). Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia*, 37(6), 624-631.
- Van Gaal, L. F., Wauters, M. A., & De Leeuw, I. H. (1997). The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21 Suppl 1, S5-9.
- Van Lier, A. M., Roy, M. A., & Payette, H. (2007). Knee height to predict stature in North American Caucasian frail free-living elderly receiving community services. *J Nutr Health Aging*, 11(4), 372-379.
- van Vliet-Ostapchouk, J. V., Nuotio, M. L., Slagter, S. N., Doiron, D., Fischer, K., Foco, L., Wolffenbuttel, B. H. (2014). The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*, 14, 9. doi:10.1186/1472-6823-14-9
- Van Zant, R. S. (1992). Influence of diet and exercise on energy expenditure--a review. *Int J Sport Nutr*, 2(1), 1-19.
- Vanhatalo, A., Black, M. I., DiMenna, F. J., Blackwell, J. R., Schmidt, J. F., Thompson, C., Jones, A. M. (2016). The mechanistic bases of the power-time relationship: muscle metabolic responses and relationships to muscle fibre type. *J Physiol*, 594(15), 4407-4423. doi:10.1113/jp271879
- Vecchie, A., Dallegri, F., Carbone, F., Bonaventura, A., Liberale, L., Portincasa, P., Montecucco, F. (2017a). Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. doi:10.1016/j.ejim.2017.10.020
- Vecchie, A., Dallegri, F., Carbone, F., Bonaventura, A., Liberale, L., Portincasa, P., Montecucco, F. (2017b). Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*, 31(17), 30428-30424.
- Vidal, J. (2002). Updated review on the benefits of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 Suppl 4, S25-28. doi:10.1038/sj.ijo.0802215
- Volek, J. S., & Feinman, R. D. (2005). Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab (Lond)*, 2, 31. doi:10.1186/1743-7075-2-31
- Wade, G. N., & Gray, J. M. (1979). Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav*, 22(3), 583-593.
- Walldius, G., Jungner, I., Holme, I., Aastveit, A. H., Kolar, W., & Steiner, E. (2001). High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*, 358(9298), 2026-2033. doi:10.1016/s0140-6736(01)07098-2
- Wang, H., & Eckel, R. H. (2009). Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297(2), 24.

- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30(6), 473-483.
- Wareham, N. J., van Sluijs, E. M., & Ekelund, U. (2005). Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proc Nutr Soc*, 64(2), 229-247.
- Washburn, R. A., Smith, K. W., Jette, A. M., & Janney, C. A. (1993). The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*, 46(2), 153-162.
- Weber, D. R., Leonard, M. B., Shults, J., & Zemel, B. S. (2014). A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(9), 3208-3216. doi:10.1210/jc.2014-1684
- Wei, M., Kampert, J. B., Barlow, C. E., Nichaman, M. Z., Gibbons, L. W., Paffenbarger, R. S., Jr., & Blair, S. N. (1999). Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama*, 282(16), 1547-1553.
- Weindruch, R., Walford, R. L., Fligiel, S., & Guthrie, D. (1986). The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr*, 116(4), 641-654.
- Weinsier, R. L., Nagy, T. R., Hunter, G. R., Darnell, B. E., Hensrud, D. D., & Weiss, H. L. (2000). Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory. *Am J Clin Nutr*, 72(5), 1088-1094.
- Weinstein, A. R., Sesso, H. D., Lee, I. M., Rexrode, K. M., Cook, N. R., Manson, J. E., Gaziano, J. M. (2008). The joint effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women. *Arch Intern Med*, 168(8), 884-890. doi:10.1001/archinte.168.8.884
- Weiss, R., Dufour, S., Taksali, S. E., Tamborlane, W. V., Petersen, K. F., Bonadonna, R. C., Caprio, S. (2003). Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*, 362(9388), 951-957. doi:10.1016/s0140-6736(03)14364-4
- Wells, J. C., & Fewtrell, M. S. (2006). Measuring body composition. *Arch Dis Child*, 91(7), 612-617. doi:10.1136/adc.2005.085522
- Wens, I., Dalgas, U., Stenager, E., & Eijnde, B. O. (2013). Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review. *Mult Scler*, 19(12), 1556-1564. doi:10.1177/1352458513504252
- Westat, Inc. (1998). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. National Center for Health Statistics (NCHS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- Westerterp, K. R. (2008). Physical activity as determinant of daily energy expenditure. *Physiol Behav*, 93(4-5), 1039-1043. doi:10.1016/j.physbeh.2008.01.021
- Westerterp, K. R., & Plasqui, G. (2004). Physical activity and human energy expenditure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 7(6), 607-613.
- Westerterp, K. R., Wilson, S. A., & Rolland, V. (1999). Diet induced thermogenesis measured over 24h in a respiration chamber: effect of diet composition. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(3), 287-292.
- Westerterp-Plantenga, M. S., Rolland, V., Wilson, S. A., & Westerterp, K. R. (1999). Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat diets measured in a respiration chamber. *Eur J Clin Nutr*, 53(6), 495-502.

- Weyer, C., Bogardus, C., & Pratley, R. E. (1999). Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 48(11), 2197-2203.
- Weyer, C., Maggs, D. G., Young, A. A., & Kolterman, O. G. (2001). Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des*, 7(14), 1353-1373.
- Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 136(7), 493-503.
- WHO. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Retrieved from
- WHO. (2000). *Global Database on Body Mass Index*. Retrieved from <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
- Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., & Sowers, M. R. (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 168(15), 1617-1624. doi:10.1001/archinte.168.15.1617
- Willett, W. C. (2002). Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obes Rev*, 3(2), 59-68.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L., & Meigs, J. B. (2005). Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 112(20), 3066-3072. doi:10.1161/circulationaha.105.539528
- Wing, R. R., Blair, E., Marcus, M., Epstein, L. H., & Harvey, J. (1994). Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med*, 97(4), 354-362.
- Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., Wagenknecht, L. (2011). Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(7), 1481-1486. doi:10.2337/dc10-2415
- Wirstrom, T., Hilding, A., Gu, H. F., Ostenson, C. G., & Bjorklund, A. (2013). Consumption of whole grain reduces risk of deteriorating glucose tolerance, including progression to prediabetes. *Am J Clin Nutr*, 97(1), 179-187. doi:10.3945/ajcn.112.045583
- Wolfe, R. R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*, 84(3), 475-482.
- Wolff, E., & Dansinger, M. L. (2008). Soft drinks and weight gain: how strong is the link? *Medscape J Med*, 10(8), 189.
- Xu, Y., Lin, J., Wang, S., Xiong, J., & Zhu, Q. (2014). Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci*, 30(7), 350-361.
- Yeoum, S. G., & Lee, J. H. (2011). Usefulness of estimated height loss for detection of osteoporosis in women. *J Korean Acad Nurs*, 41(6), 758-767. doi:10.4040/jkan.2011.41.6.758
- Yip, R. G., & Wolfe, M. M. (2000). GIP biology and fat metabolism. *Life Sci*, 66(2), 91-103.



- Yki-Jarvinen, H., Koivisto, V. A., Taskinen, M. R., & Nikkila, E. (1984). Glucose tolerance, plasma lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in body builders. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 53(3), 253-259.
- You, T., Ryan, A. S., & Nicklas, B. J. (2004). The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11), 5517-5522. doi:10.1210/jc.2004-0480
- Younis, A., Goldkorn, R., Goldenberg, I., Geva, D., Tzur, B., Mazu, A., Klempfner, R. (2017). Impaired Fasting Glucose Is the Major Determinant of the 20-Year Mortality Risk Associated With Metabolic Syndrome in Nondiabetic Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*, 6(11). doi:10.1161/jaha.117.006609
- Yun, H. E., Han, M. A., Kim, K. S., Park, J., Kang, M. G., & Ryu, S. Y. (2010). [Associated factors of impaired fasting glucose in some Korean rural adults]. *J Prev Med Public Health*, 43(4), 309-318. doi:10.3961/jpmph.2010.43.4.309
- Zamboni, M., Mazzali, G., Zoico, E., Harris, T. B., Meigs, J. B., Di Francesco, V., Bosello, O. (2005). Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes*, 29(9), 1011-1029.
- Zander, M., Madsbad, S., Madsen, J. L., & Holst, J. J. (2002). Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 359(9309), 824-830. doi:10.1016/s0140-6736(02)07952-7
- Zazai, R., Wilms, B., Ernst, B., Thurnheer, M., & Schultes, B. (2014). Waist circumference and related anthropometric indices are associated with metabolic traits in severely obese subjects. *Obes Surg*, 24(5), 777-782. doi:10.1007/s11695-013-1141-6
- Zhao, D., Wu, N., Yang, J., Liu, S., Zhang, N., Wang, X., & Zhang, H. (2015). The Prevalence and Associated Risk Factors of Impaired Glucose Regulation in Chinese Adults: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol*, 2015, 731583. doi:10.1155/2015/731583
- Zhu, L., Brown, W. C., Cai, Q., Krust, A., Chambon, P., McGuinness, O. P., & Stafford, J. M. (2013). Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance. *Diabetes*, 62(2), 424-434.